

THÈSE

présentée

A l'unité d'enseignement et de recherche
des sciences pharmaceutiques et biologiques de
l'université René Descartes
de Paris

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'état)

par

Jean-Claude CARTRON

*Biologiste du Centre Hospitalier de DREUX (28)
Lauréat de la Faculté.*

TITRE DE LA THÈSE

Recherche sur l'amino-4 quinoléine

Soutenue le 26 Mai 1971

JURY : M. J. A. GAUTIER *Président*
M. J. RENAULT } *Examineurs*
M. C. COMBET-FARNOUX }

THÈSE

présentée

A l'unité d'enseignement et de recherche
des sciences pharmaceutiques et biologiques de
l'université René Descartes
de Paris

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'état)

par

Jean-Claude CARTRON

*Biologiste du Centre Hospitalier de DREUX (28)
Lauréat de la Faculté.*

TITRE DE LA THÈSE

Recherche sur l'amino-4 quinoléine

Soutenue le 26 Mai 1971

JURY : M. J. A. GAUTIER *Président*
M. J. RENAULT } *Examineurs*
M. C. COMBET-FARNOUX }

Digitized by the Internet Archive
in 2026

*A Monsieur le Professeur J. RENAULT
en témoignage de notre profonde
gratitude et de notre affectueux attache-
ment.*

*A Monsieur le Professeur J. A. GAUTIER
qui nous a fait l'honneur de présider
notre jury.*

*A Monsieur C.COMBET-FARNOUX qui
a bien voulu juger ce travail.*

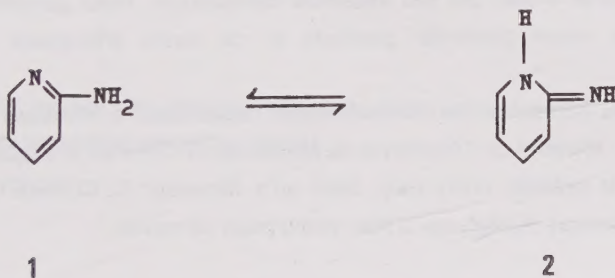
A tous les mœurs
A tous les arts



INTRODUCTION

On sait que les premières recherches sur la réactivité des amino-2 pyridines ou amino-4 pyridines sont dues à TCHITCHIBABINE : voir par exemple la récente revue de ARNALL et DACE (5). Cependant l'étude de la réactivité des dérivés α est plus développée que celle des dérivés γ . Ceci est incontestablement dû au fait que l' amino-2 pyridine est très facilement obtenue par amination directe de la pyridine au moyen de l'amidure de sodium, selon la méthode du chimiste Russe (58), alors que l'obtention de l' amino-4 pyridine est plus délicate.

TCHITCHIBABINE a interprété la réactivité particulière des amino-2 ou 4 pyridines par une tautomérie aminopyridine $\rightleftharpoons$ pyridonimine :



Précisons tout de suite que cette théorie est depuis quelques années très discutée car on n'a jamais pu mettre en évidence cette tautomérie par des preuves indiscutables et, en particulier, par des méthodes physiques (4, 28).

Les amino- γ quinoléines (+) n'ont jusqu'à présent fait l'objet d'aucune recherche systématique sur le plan de leur réactivité. On connaît simplement un très grand nombre de dérivés de l' amino-4 quinoléine d'intérêt pharmacologique. Ces molécules, toujours substituées sur le noyau benzénique, en général par un atome de chlore en position 7, ont été synthétisées dans le but de rechercher des antipaludiques

(+) amino- quinoléines dont le groupement aminé est fixé sur le noyau pyridinique.

(12, 30) ou des hypotenseurs (57). Certaines ont une grande importance sur le plan de la thérapeutique; ainsi la diéthylamino-4' méthyl - 1' butylamino-4 chloro-7 quinoléine connue sous le nom de chloroquine, est l'antipaludique le plus utilisé. Depuis le début de nos recherches (1963), la glafénine ou [(dihydroxy - β, γ propoxycarbonyl) - 2' phényl] amino-4 chloro-7 quinoléine a été retenue comme antalgique [ALLAIS et coll. (2)].

Dans un programme de recherche sur les amino-azanaphtalènes, le Professeur Jean RENAULT nous a proposé d'étudier la réactivité de l'amino-4 quinoléine. Ce travail nous a conduit à avancer une nouvelle conception sur la réactivité de cette molécule, qui s'oppose à celle que TCHITCHIBABINE a proposée avant nous.

* * *

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de la pharmacie du Centre Hospitalier de Saint-Denis (93) sous la direction du Professeur J. RENAULT qui a suivi son développement avec un intérêt bienveillant, l'a orienté de ses conseils et nous a permis de le mener à bien par son inlassable dévouement. Nous sommes heureux de l'assurer ici de notre profonde gratitude et de notre affectueux attachement.

Nous adressons nos remerciements respectueux à Monsieur le Professeur J.A. GAUTIER, Membre de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'Honneur, qui a accepté de présider notre jury, ainsi qu'à Monsieur C. COMBET-FARNOUX, Maître de Conférences Agrégé, qui a bien voulu juger ce travail.

Enfin il nous est agréable de dire notre amitié à nos camarades du laboratoire qui, par leur constante complaisance, ont facilité notre tâche.

* * *

Nous allons exposer nos résultats en suivant le plan que voici :

- CHAPITRE PREMIER* - Préparation des matières premières utilisées au cours de ce travail.
- CHAPITRE II* - Réaction de l' amino-4 quinoléine avec les aldéhydes nucléaires.
- CHAPITRE III* - Réaction d'alkylation de l' amino-4 quinoléine.
- CHAPITRE IV* - Réaction d'alkylation des amides et sulfamide dérivés de l' amino-4 quinoléine.
- CHAPITRE V* - Description de quelques amino-4 quinoléines secondaires et tertiaires. Nous évoquerons au cours de ce chapitre les propriétés pharmacologiques de certains de ces dérivés.

Cet exposé des résultats sera suivi d'une conclusion où nous préciserons les acquisitions apportées par notre travail.

* * *

CHAPITRE PREMIER

OBTENTION DES MATIERES PREMIERES

Dans ce chapitre nous décrivons l'obtention des matières premières qui nous ont été nécessaires au cours de ce travail : la chloro-4 quinoléine, l'amino-4 quinoléine et certains de ses dérivés, non décrits jusqu'à présent, à notre connaissance, dans la littérature.

A - Préparation de la chloro-4 quinoléine.

On sait que, contrairement au noyau benzénique, le noyau pyridinique est peu sensible aux substitutions électrophiles; ainsi, avec la quinoléine, les substitutions électrophiles conduisent à des dérivés substitués sur le noyau benzénique en 5 et en 8. L'obtention de la chloro-4 quinoléine doit donc être indirecte et deux voies essentielles sont utilisables :

- à partir de l'hydroxy-4 quinoléine,
- à partir de la quinoléine N - oxyde.

1° - Synthèse à partir de l'hydroxy-4 quinoléine (Tableau 1 page 5)

L'activité antipaludique des quinoléines possédant une chaîne diaminée en position 4 a conduit à la préparation de nombreuses hydroxy-4 quinoléines. Les auteurs américains (14, 18, 39, 52) utilisent l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle (E M M E) comme matière première. La combinaison avec l'aniline (3) produit un anilinométhylènemalonate d'éthyle (4) qui est ensuite cyclisé en carbéthoxy-3 hydroxy-4 quinoléine (5), hydrolysé (6) et enfin décarboxylé en hydroxy-4 quinoléine (7). L'action de l'oxychlorure de phosphore conduit à la chloro-4 quinoléine (8). Le rendement global serait de l'ordre de 60 à 70 %.

2° - Synthèse à partir de la quinoléine N - oxyde

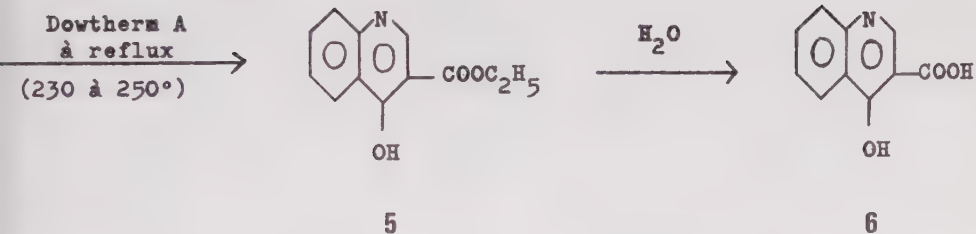
La chimie de la pyridine et de la quinoléine a subi une nouvelle orientation depuis les travaux de E. OCHIAI et de son école sur les N - oxydes. Les N - oxydes de la pyridine et de la quinoléine sont en effet des composés faciles à préparer et assez stables par suite des phénomènes de résonance :



3

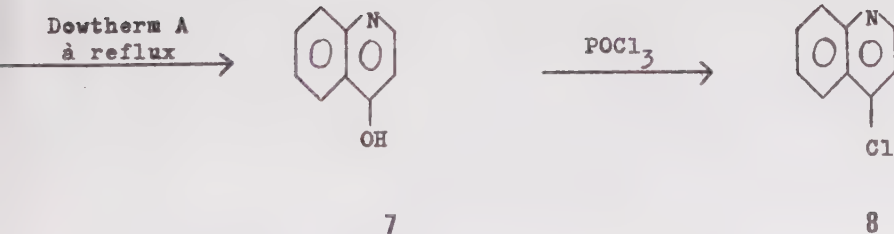
EMME

4



5

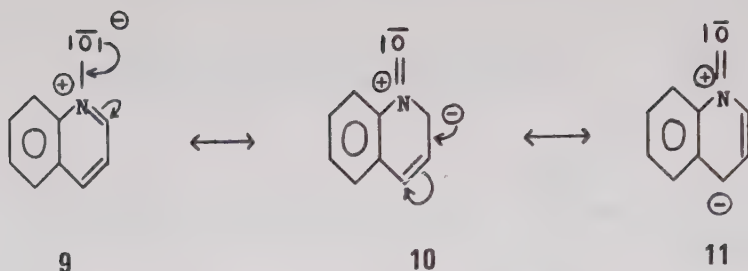
6



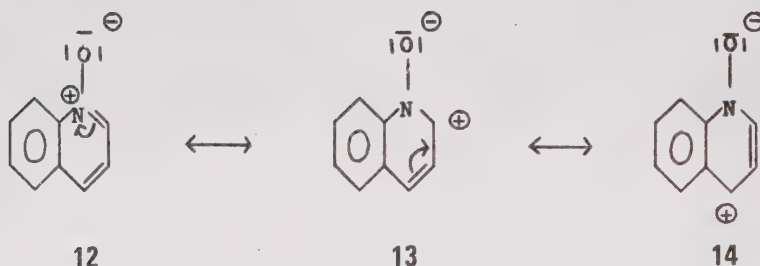
7

8

Tableau I

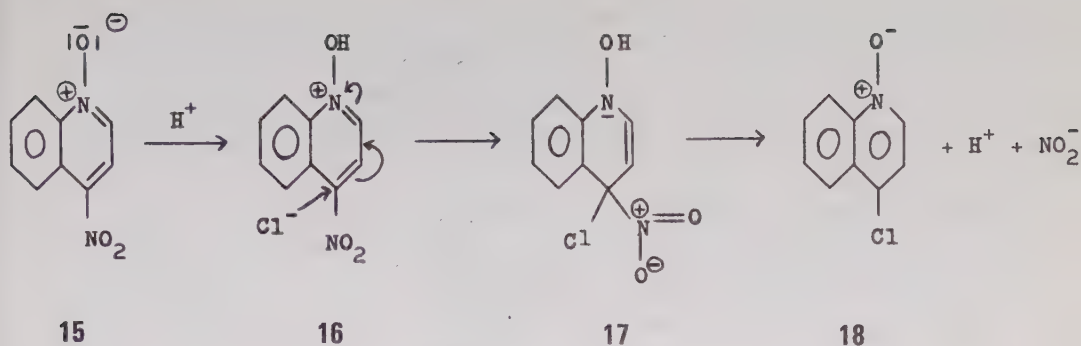


L'effet + M de l'atome d'oxygène (schémas de valence **9**, **10** et **11**) facilite les substitutions électrophiles en 2 et 4. Remarquons toutefois que l'effet - M de l'atome d'azote (schémas de valence **12**, **13** et **14**) facilite aussi les substitutions nucléophiles sur ces mêmes sommets :



Ainsi la nitration de la quinoléine N - oxyde est-elle plus facile que celle de la quinoléine; cependant, OCHIAI a montré que la nature du composé nitré dépend avant tout de la température de réaction : lorsqu'on utilise l'acide sulfurique et le nitrate de potassium comme agent nitrant, l'effet polarisant du groupement N - oxyde n'est pas observé à basse température et les nitro - 5 et 8 quinoléines N - oxydes se forment, tandis que vers 70° seule se forme la nitro-4 quinoléine N - oxyde (33). L'absence de dérivé nitré en 2 s'explique par le fait que la réactivité de la position 2 est très affaiblie par l'effet - I du groupement N - oxyde.

Le groupement nitré en 4 est extrêmement sensible à une substitution nucléophile en raison de l'effet - M de l'atome d'azote nucléaire chargé positivement. L'utilisation de réactif nucléophile faible (Cl^-) nécessite toutefois la protonisation de l'atome d'oxygène O^- (acide chlorhydrique) (35) et conduit alors avec un bon rendement à la chloro-4 quinoléine N - oxyde.



Les N - oxydes de la pyridine et de la quinoléine sont desoxygénés quantitativement, comme l'ont montré HAYASHI et coll. (24), par réduction catalytique en solution alcoolique en présence de nickel Raney. Cette desoxygénation n'est pas accompagnée de deshalogénéation si l'on a soin d'utiliser un catalyseur bien privé de soude.

L'obtention de la chloro-4 quinoléine est résumée dans le tableau II. Le rendement total à partir de la quinoléine s'élève à environ 40 % (page 8).

* * *

Nous avons préféré le deuxième type de synthèse pour les raisons suivantes :

- à l'époque où nous avons commencé ce travail, il était difficile de se procurer de l'éthoxyméthylénemalonate d'éthyle;
- de plus les rendements ne sont pas toujours très réguliers et dépendent en particulier de la pureté de l'ester;
- enfin la méthode utilisant les N - oxydes nous a permis de mettre en oeuvre des quantités très importantes de produits, ce qui a facilité notre travail.

B - Préparation de l'amino-4 quinoléine

Plusieurs synthèses permettent d'accéder à l'amino-4 quinoléine. Nous les avons essayées successivement pour conserver la plus pratique. On peut les classer dans les quatre groupes suivants :

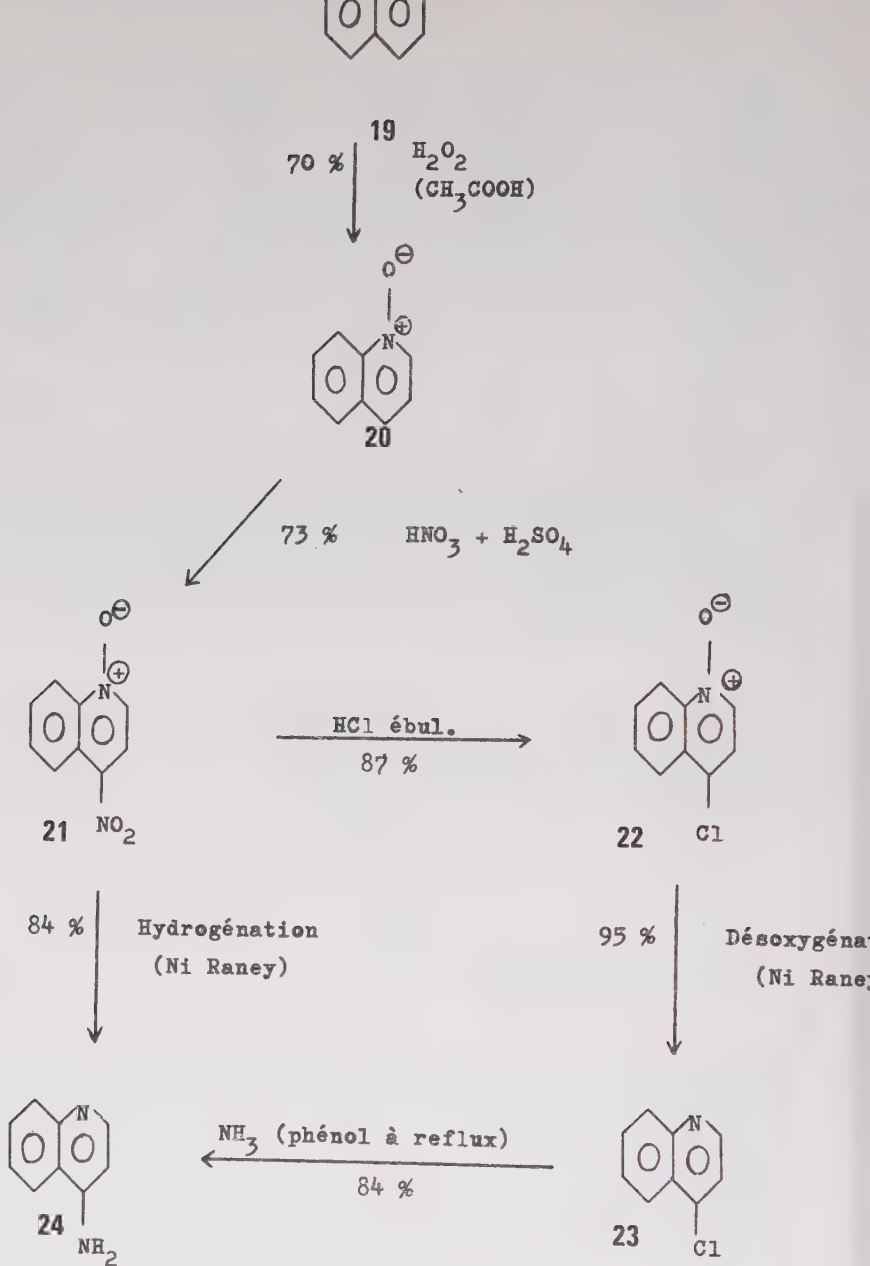


Tableau II

- synthèse totale du noyau pyridinique ;
- réduction de la nitro-4 quinoléine N - oxyde;
- synthèse à partir de la chloro-4 quinoléine;
- synthèse à partir de la dichloro-4, 7 quinoléine.

1° - *La synthèse totale du noyau pyridinique* se fait à partir de l'acide isatique et de l'acide pyruvique selon PFITZINGER (37). Elle comporte les six étapes réunies dans le tableau III : par l'intermédiaire de l'acide et de l'amide cinchoniniques on obtient finalement l'amino-4 quinoléine avec un rendement global (à partir de l'acide isatique) de l'ordre de 40 à 45 %.

Cette méthode présente un certain nombre d'inconvénients :

- l'acide pyruvique commercial est toujours très impur;
- les six étapes sont d'exécution longue pour la plupart;
- enfin la dégradation d'Hofmann nécessite un milieu très dilué, ce qui limite les quantités d'amide engagé.

2° - *Réduction de la nitro-4 quinoléine N - oxyde.*

Ce procédé semblait intéressant a priori puisque la nitro 4 quinoléine N - oxyde est une étape de la synthèse de la chloro-4 quinoléine. Nous avons dû cependant l'abandonner car ses inconvénients sont nombreux : le composé nitré est peu soluble dans l'alcool d'où la nécessité d'utiliser un grand volume de solvant ou de réaliser la desoxygénation avec le produit en suspension, ce qui allonge alors la durée de l'opération; enfin, si nous avons obtenu l'amino-4 quinoléine avec un bon rendement (85 %), il nous est arrivé aussi de retrouver au terme de l'opération, un produit souillé de beaucoup de résines, surtout lorsqu'on opère avec des quantités importantes (il s'agit vraisemblablement de polymérisation de la quinoly-4 hydroxylamine intermédiaire, sous l'action de la chaleur libérée par la réduction).

3° - *Synthèse à partir de la chloro-4 quinoléine.*

La chloro-4 quinoléine conduit à l'amino-4 quinoléine par ammonolyse. Si l'on opère avec une solution hydro alcoolique d'ammoniac le rendement est faible (8). Le procédé le plus avantageux consiste à aminer par l'ammoniac gazeux, la chloro-4 quinoléine dissoute dans le phénol à l'ébullition. Le rendement est alors de l'ordre de 80 %. Selon DRAKE et coll. (13) la phénoxy 4 quinoléine se formerait d'abord; elle réagirait ensuite plus facilement que le dérivé chloré sur l'ammoniac.

Il semble que l'on puisse interpréter la plus grande réactivité de la phénoxy-4 quinoléine par rapport à la chloro 4 quinoléine par le fait que l'atome

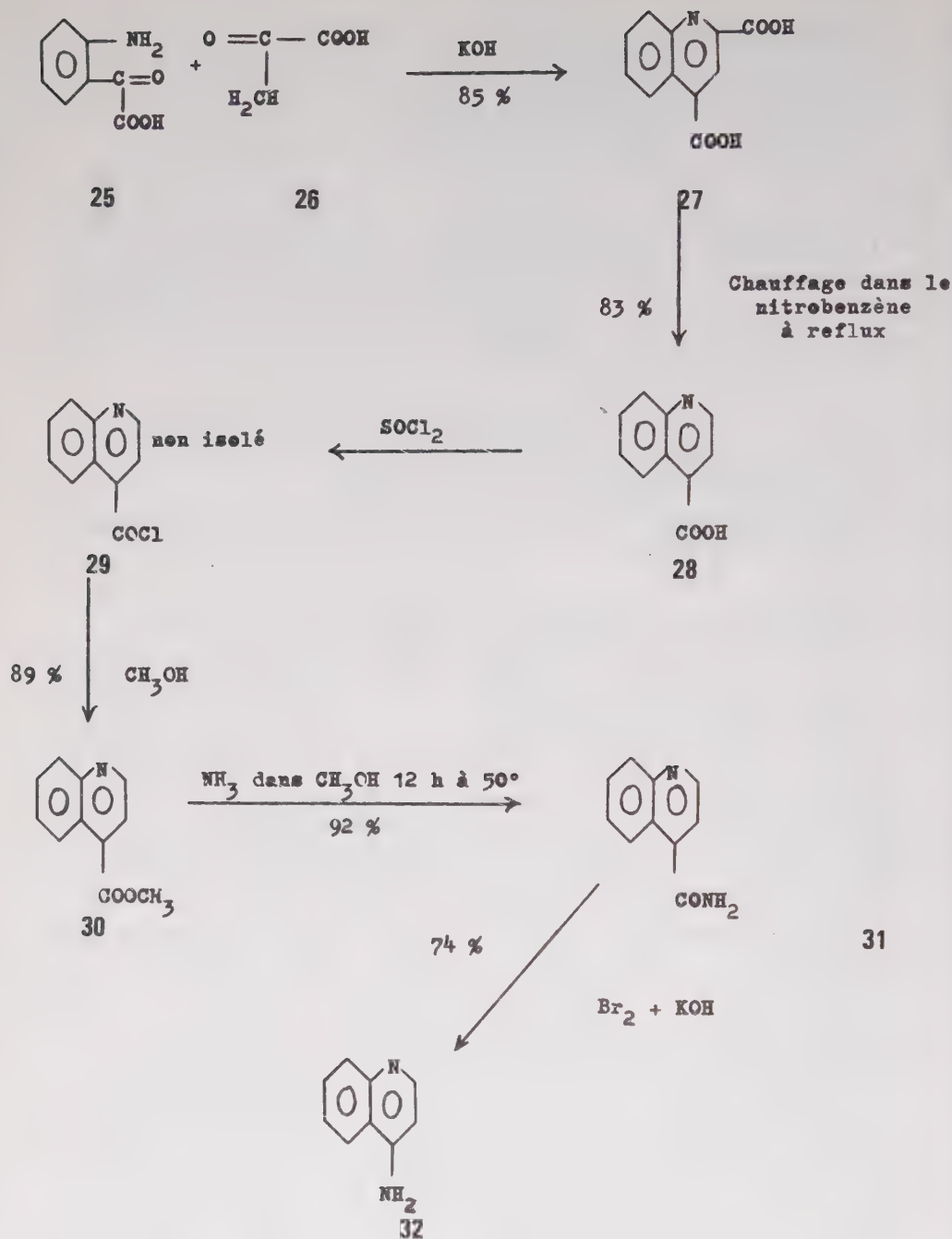
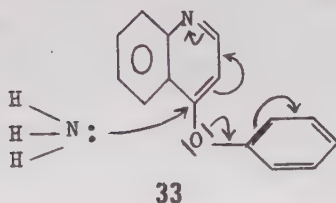


Tableau III

d'oxygène est plus électro-négatif que l'atome de chlore et par l'effet + M qu'il exerce vis à vis du noyau benzénique; le tout concourt à diminuer la densité électronique au niveau de l'atome de carbone en 4 et facilite l'attaque nucléophile par l'ammoniac. Remarquons que l'effet - M de l'atome d'azote s'exerce ici comme dans le cas de la chloro-4 quinoléine.



4° - Synthèse à partir de la dichloro-4, 7 quinoléine.

La dichloro-4, 7 quinoléine présente l'avantage d'être un produit industriel : c'est en effet la molécule de départ utilisée pour les synthèses de la chloroquine et de la glafénine (+). Les deux atomes de chlore présentent une réactivité différente, l'atome de chlore en 7 est inerte comme celui du chlorobenzène, tandis que, comme nous l'avons vu, l'atome de chlore en 4 est assez sensible aux substitutions nucléophiles. L'ammonolyse doit être effectuée comme celle de la chloro-4 quinoléine, au sein du phénol à l'ébullition (40). Le rendement est de 78 %. Il suffit ensuite de deshalogéner en présence de nickel Raney en milieu alcalin pour obtenir l' amino-4 quinoléine avec un rendement de 95 %.

C - Préparation de quelques dérivés de l' amino-4 quinoléine

Comme nous le verrons, ce travail a nécessité la préparation de certains dérivés acylés et du dérivé tosylé de l' amino-4 quinoléine. Nous avons utilisé la technique classique d'acylation pyridinée, en mettant en oeuvre l'anhydride acétique,

(+) Nous tenons à remercier les sociétés Rhone Poulenc et Roussel UCLAF, qui nous ont aimablement fourni cette molécule.

le chlorure de benzoyle ou le chlorure de paratoluène sufonyle.

Malgré l'excès d'anhydride acétique (le double de la théorie pour la monoacétylation) nous n'avons jamais obtenu de dérivé diacétylé. Par contre la mise en jeu de trois molécules de chlorure de benzoyle pour une molécule d'amino-4 quinoléine conduit à la dibenzoylamino-4 quinoléine dont la structure a été établie par R M N (+): la constante de couplage $J_{2,3}$, égale à 5 Hz, permet en effet d'attribuer à ce dérivé une structure quinoléique (38, 42). Si le second groupement benzoylé était fixé sur l'atome d'azote nucléaire nous aurions alors une structure quinonoïde avec une constante de couplage $J_{2,3}$ égale à 8 Hz. Dans un article récent CRAIG et PEARSON (11) confirment ce point de vue et indiquent les valeurs 5,3 Hz pour une structure quinoléique et 7,9 Hz pour une structure quinonoïde.

Enfin nous n'avons obtenu que la monotosylamino 4 quinoléine, n'ayant d'ailleurs pas cherché à préparer le dérivé ditosylé.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - Préparation de la chloro-4 quinoléine.

Nous avons donc utilisé la méthode dont le point de départ est la quinoléine N - oxyde. (Tableau II page 8).

Quinoléine N - oxyde (20) (OCHIAI 34).

On chauffe au bain marie pendant 12 heures à 70° (température interne) un mélange de 1290 g (10 M) de quinoléine, 300 cm³ d'acide acétique et 1500 cm³ d'eau oxygénée à 34 % (p/v)(++). On élimine la plus grande partie de l'acide acétique sous pression réduite(+++) et alcalinise par une solution de carbonate disodique

(+) Nous remercions vivement M. Michel PLAT qui a effectué les spectres de R M N et nous a guidé dans leur interprétation.

(++)L'eau oxygénée est ajoutée en deux fois, la moitié au début de l'opération, l'autre moitié après 3 h de chauffage.

(+++)Il faut éviter les surchauffes locales susceptibles d'entraîner une décomposition brutale des peroxydes ou peracides (nous avons eu un accident), en chauffant le ballon au B M.

(600 g de Na_2CO_3 sec dans 1600 cm^3 d'eau chaude). On extrait la quinoléine N - oxyde par 2 l puis 4 l de chloroforme employés par fractions de 200 puis 100 cm^3 . On distille le solvant sous pression réduite puis le N - oxyde : après élimination des têtes (environ 20 à 25 %) constituées surtout par de la quinoléine, on recueille la fraction $E_1 = 152\text{-}158^\circ$ (la majorité distille à 152°) et écarte une fraction de queue à point d'ébullition plus élevé qui contient d'ailleurs encore du N - oxyde. Rdt = 70 %. Signalons que OCHIAI isole l'hydrate, mais devant les difficultés de sa purification, nous avons préféré distiller la base anhydre.

Nitro-4 quinoléine N - oxyde (21) (OCHIAI 34).

On dissout 145 g (1 M) de quinoléine N - oxyde dans 390 cm^3 d'acide sulfurique ($d = 1,84$) refroidi à 0° . Après addition (goutte à goutte) de 147 g (1,2 M) d'acide nitrique pur ($d = 1,38$) sous agitation mécanique et en refroidissant constamment pour que la température ne dépasse pas 70° , on chauffe au B M à 70° pendant 2 h. Après refroidissement, on verse le mélange sur 1200 g de glace pilée. La nitro-4 quinoléine N - oxyde précipite; on l'essore et la lave avec une solution de carbonate disodique sec à 2 % puis avec de l'eau distillée. On cristallise dans l'acétate d'éthyle. Le point de fusion (+), 152° , est identique à celui trouvé par OCHIAI. Rdt = 73 %.

Chloro-4 quinoléine N - oxyde (22) (OKAMOTO 35).

Le mémoire d'OKAMOTO est introuvable en France et l'extrait de "Chemical Abstracts" ne précise pas les conditions opératoires. Aussi avons-nous mis au point les conditions suivantes qui nous semblent les meilleures.

On dissout 130 g (0,684 M) de nitro-4 quinoléine N - oxyde dans 1300 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,17$) et on chauffe progressivement jusqu'à ébullition ($130\text{-}140^\circ$) que l'on maintient pendant environ 30 mn. Dès le début du chauffage et lorsque le dérivé nitré est dissous, du peroxyde d'azote se dégage. On adapte alors un réfrigérant descendant et distille l'acide chlorhydrique en excès et l'eau. On termine en reprenant 2 à 3 fois le résidu solide par environ 200 cm^3 d'eau que l'on distille sous pression réduite. On dissout alors le résidu dans 2500 cm^3 d'eau et alcalinise par 400 cm^3 de lessive de soude. On décante l'huile rouge qui se sépare et extrait par environ 5 litres de chloroforme par fractions de 250 cm^3 . On évapore le solvant et cristallise dans le benzène. Le point de fusion, 132° , est identique à celui trouvé par OKAMOTO. Rdt = 87 %.

(+) Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et ne sont pas corrigés.

Chloro-4 quinoléine (23) (HAYASHI et coll. 24).

On soumet à la desoxygénation à la pression atmosphérique 100 g (0,058 M) de chloro-4 quinoléine N - oxyde en solution dans 500 cm³ de méthanol et en présence de 20 g de nickel Raney préparé selon (24). Lorsque 13 l d'hydrogène ont été fixés (théorie 12,5 l) il y a arrêt spontané de l'hydrogénation; on élimine le catalyseur par filtration et distille le solvant puis la chloro-4 quinoléine sous pression réduite. Le point d'ébullition, E₁₀ = 120-121°, est analogue à celui trouvé par HAYASHI. Rdt = 95 %.

B - Préparation de l' amino-4 quinoléine .

Nous ne parlerons pas ici des techniques utilisées pour préparer l' amino-4 quinoléine à partir de l'acide isatique ou de la nitro-4 quinoléine N - oxyde, pour lesquelles nous avons repris les conditions opératoires déjà décrites :

- Préparation de l'acide cinchoninique (tableau III **25, 26, 27, 28**) selon PFITZINGER (37);
- amide cinchoninique (tableau III **29, 30, 31**) selon RENSCHAW et FRIEDMANN (50);
- réduction de l'amide cinchoninique en amino-4 quinoléine (**32**) selon WENZEL (66) et HOOGEWERFF et VAN DORP (25);
- réduction de la nitro-4 quinoléine N - oxyde (tableau II **21**) selon HAYASHI et coll. 24).

Synthèse à partir de la chloro-4 quinoléine (BACKEBERG et coll. 8).

On fait barboter de l'ammoniac sec pendant 2 h 30 dans une solution de 82 g (0,5 M) de chloro-4 quinoléine dans 250 g (2,4 M) de phénol à l'ébullition à reflux. On obtient au début un précipité blanc de chlorure d'ammonium qui se sépare à la surface. Puis peu à peu tout est dissous. La réaction terminée, on entraîne le phénol à la vapeur d'eau et en élimine les dernières traces par lavage à l'éther. On alcalinise par 350 cm³ de lessive de soude et extrait par le chloroforme. Le solide brut obtenu est cristallisé dans le benzène : 60,5 g (Rdt = 84 %) F = 155°. Ce point de fusion est identique à celui qu'on trouve dans la littérature.

Synthèse à partir de la dichloro-4, 7 quinoléine.

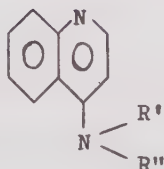
Amino-4 chloro-7 quinoléine .

Nous avons opéré de la même façon que PRICE et coll (40)

Amino-4 quinoléine .

On dissout 157 g (0,8 M) d' amino-4 chloro-7 quinoléine monohydratée dans 800 cm³ de méthanol pur et 90 g (1,6 M) de potasse pure en pastilles dans 200 cm³ d'eau. On mélange ces deux solutions et ajoute 30 g de nickel Raney préparé selon (24). On agite le ballon vigoureusement sous courant d'hydrogène à pression atmosphérique et température ambiante. Au bout de 2 h, 18 l d'hydrogène (théorie 17,8 l) ont été fixés et la réaction s'arrête. On élimine le catalyseur par filtration puis distille le solvant; on lave alors à l'eau froide le résidu solide, l'essore et sèche à l'étuve à 105°. On obtient 106 g d' amino-4 quinoléine fondant sans cristallisation à 155°. Rdt = 92 %.

C - Préparation des acylamino et tosylamino-4 quinoléines .



34

Acétylamino-4 quinoléine (34, R' = H, R'' = -COCH₃) (+).

On chauffe en tube scellé pendant 24 h à 80°, 0,01 M d' amino 4 quinoléine, 0,02 M d'anhydride acétique et 5 à 10 cm³ de pyridine anhydre. Après ouverture du tube, on distille la pyridine, reprend le résidu par de la glace et alcalinise par une solution saturée de carbonate disodique : le dérivé acétylé précipite. On l'extrait par le chloroforme. Rdt = 70 %. F = 177°(chloroforme).

Analyse (++) : C₁₁H₁₀N₂O

M calc. 186

M tr. 186.

(+) déjà décrite par JOHNSON et coll. (27) qui indiquent un point de fusion de 176°.

(++) les poids moléculaires sont déterminés par anhydronitrimétrie perchlorique en présence d'alphanaphtolbenzéine.

Benzoylamino-4 quinoléine (34, R' = H, R'' = -COC₆H₅).

La benzoylamino-4 quinoléine se prépare de façon voisine avec seulement un excès de 10 % de chlorure de benzoyle, en chauffant 12 h à 50°. Rdt = 74 %. F = 152° (benzène - éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O
M calc.	248
M tr.	248.

La mise en oeuvre de 3 molécules de chlorure de benzoyle pour 1 molécule d'amino-4 quinoléine conduit au dérivé dibenzoylé **34**, R' = R'' = -COC₆H₅. F = 182° (benzène - éther de pétrole).

Analyse :	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
N % calc.	8,05
N % tr.	7,89.

Tosylamino-4 quinoléine (34, R' = H, R'' = SO₂C₆H₄CH₃-p).

On chauffe 40 h à 90° un mélange de 0,01 M d'amino-4 quinoléine et 0,01 M de chlorure de p- toluènesulfonyle dans 5 cm³ de pyridine anhydre. Après élimination de la pyridine par distillation sous pression réduite, on reprend le résidu par de la glace et précipite le sulfamide par une solution saturée de carbonate disodique. On essore l'insoluble, le cristallise et le sèche à 105°. F = 230° (éthanol). Rdt = 50 %.

Analyse :	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
M calc.	298
M tr.	299.

* * *

CHAPITRE II

REACTION DE L'AMINO-4 QUINOLEINE AVEC LES ALDEHYDES NUCLEAIRES

On sait que la réaction d'une arylamine primaire avec un aldéhyde nucléaire conduit à une imine ou base de Schiff. Cette réaction est catalysée en milieu acide qui favorise la polarisation de l'aldéhyde selon :



ce qui permet une attaque nucléophile plus facile de l'amine aromatique sur l'atome de carbone positif. On opère en général à l'ébullition dans un hydrocarbure aromatique (benzene, toluène, etc...) et entraîne par distillation azéotropique l'eau formée.

Dans le cas de l'amino-2 pyridine, KAYE et KOGON (29) ont montré la nécessité d'opérer au sein du cumène. Ils ont ainsi isolé un certain nombre de benzylideneamino 2 pyridines avec des rendements de l'ordre de 70 90 %. Lorsque la réaction est pratiquée en présence d'acide formique, l'imine formée est réduite en amine secondaire.

Rappelons que TCHITCHIBABINE et KNUNJANZ (63) avaient déjà montré que l'amino 2 pyridine peut être aralkylée sous l'action d'un aldéhyde aromatique et de l'acide formique; ces auteurs admettent qu'il se forme dans un premier temps la base de Schiff, qui est ensuite réduite par l'acide formique.

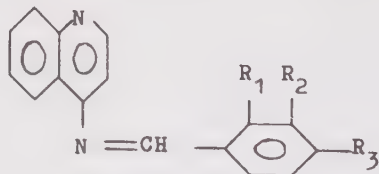
Nous avons essayé d'étendre la méthode de KAYE et KOGON à la synthèse de la benzylamino-4 quinoïéine, en chauffant un mélange équimoléculaire d'amino 4 quinoïéine et d'aldéhyde benzoïque en présence d'acide formique

Nous avons échoué et récupéré intégralement les molécules de départ. Ayant attribué cet échec à une hydrolyse de l'imide formée, par l'eau apportée par l'acide formique, nous avons alors essayé une méthode proposée par TIEN et coll. (64) pour préparer la benzylamino-3 pyridine, qui consiste à hydrogéner un mélange d'amino-3 pyridine et de benzaldéhyde. Ici encore, avec l'amino-4 quinoléine, nous avons constaté un échec, que l'on opère en milieu neutre (platine d'Adams ou nickel de Raney) ou en milieu acide (platine d'Adams).

Nous avons pensé que la base de Schiff ne se formait pas et avons alors cherché à la préparer directement : en chauffant l'amino-4 quinoléine et le benzaldéhyde en milieu neutre, ou en présence de traces d'acide pris sous forme de chlorure d'amino-4 quinoléinium, nous n'avons pas constaté la formation d'eau et avons récupéré intégralement l'amine de départ que le solvant soit le benzène, le toluène ou même le cumène (43, 44).

Nous avons repris cette étude à la suite de la lecture d'un travail de RAMSEY et coll. (41) qui ont montré que la pipéridine catalyse la formation de l'imine entre l'amino-4 quinoléine et le paradiméthylaminobenzaldéhyde. Nous avons étudié la formation des imines de l'amino-4 quinoléine en précisant l'influence de l'aldéhyde (en nous limitant toutefois aux aldéhydes nucléaires), celle du catalyseur et enfin celle de la température de la réaction.

Seul l'aldéhyde salicylique permet en milieu neutre d'obtenir l'imine attendue (35, $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$). Remarquons que, selon (21), ce même aldéhyde reste inerte lorsqu'on l'oppose à l'amino-9 acridine (+) qui par sa structure s'apparente à l'amino-4 quinoléine, mais dont l'atome d'azote en 9 est très encombré stériquement.



35

(+) nous avons adopté la numérotation prescrite par Bull. Soc. chim. 1958. 1258.

Mais d'une manière générale, pour obtenir les imines du type **35**, il est nécessaire d'opérer en présence d'un catalyseur basique. Toutes les bases ne sont cependant pas susceptibles de catalyser la réaction. Nous avons constaté que les amines suivantes sont inertes : diéthylaniline ($pK_a = 6,62$) (21) (+), diéthanolamine ($pK_a = 8,95$) (20), morpholine ($pK_a = 8,70$) (1), N-méthylpipéridine ($pK_a = 10,08$) (1), diisobutylamine ($pK_a = 10,82$) (20); il en est de même du carbonate neutre de potassium anhydre ($pK_a = 10,2$). Au contraire la pipéridine ($pK_a = 11,13$) selon (1) ou 11,22 selon (21), la pyrrolidine ($pK_a = 11,27$) (1), la di-n-butylamine ($pK_a = 11,31$) (20) permettent d'obtenir les imines avec des rendements assez voisins. Lorsqu'on utilise le pipéronal, ils sont respectivement de 70, 70 et 52 %. Lorsqu'on opère en présence de potasse anhydre et avec toujours le même aldéhyde, le rendement tombe à 10 %.

L'analyse de ces données semble montrer que le facteur "basicité" du catalyseur est essentiel. Pour catalyser, l'amine doit avoir un pK_a dans l'eau supérieur ou égal à celui de la pipéridine (environ 11,2). La structure semble moins importante; toutefois la di-n-butylamine, amine aliphatique catalyse moins bien que la pipéridine ou la pyrrolidine, amines hétérocycliques. La baisse de rendement dans l'expérience qui met en jeu la potasse semble due à l'insolubilité du catalyseur dans le milieu réactionnel.

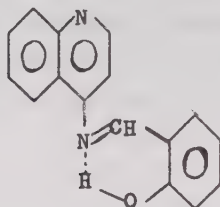
Enfin nous avons noté l'influence de la température à laquelle s'effectue la réaction. Si l'on opère à l'ébullition du benzène (en présence de catalyseur basique) le rendement en imine est plus faible que lorsqu'on opère à l'ébullition du toluène : 10 % contre 70 % dans le cas du pipéronal.

* * *

Ces imines sont stables à l'air, ce qui les oppose à celles qui sont obtenues avec l'amino 2 pyridine (29). Leur hydrogénation par le borohydure de sodium en milieu méthanolique conduit aux amines correspondantes, ce qui vérifie leur constitution.

(+) les pK_a indiqués sont déterminés dans l'eau mais, en raison du solvant utilisé dans la réaction, la hiérarchie relative de la basicité reste respectée.

Le spectre de R M N montre, pour l'o-hydroxybenzylidène amino-4 quinoléine (**35**, $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$) un proton phénolique qui apparait à 12,6 ppm alors que pour la p-hydroxybenzylidène amino-4 quinoléine (**35**, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OH$) il se trouve situé vers 4 - 5 ppm. Cette différence semble attribuable à la formation d'un pseudo-cycle par chélation pour le dérivé o-hydroxylé.



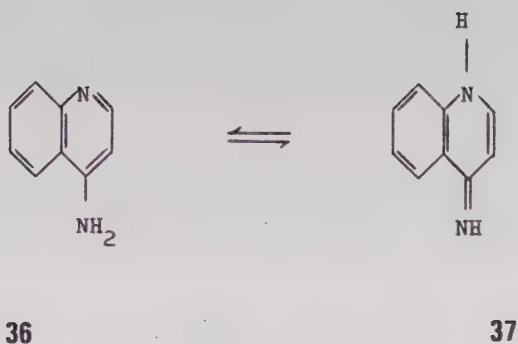
Celle-ci n'apparait plus dans l'amine o-hydroxylée qui en dérive. La solubilité de l'imine o-hydroxylée dans le chloroforme, le benzène ou l'éther par opposition à l'insolubilité dans ces mêmes solvants de l'imine p-hydroxylée est en rapport avec la formation du pseudocycle de l'imine o-hydroxylée.

* * *

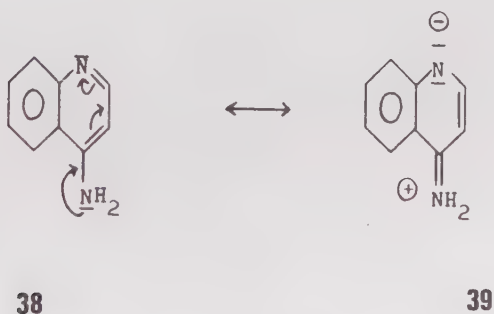
INTERPRETATION

Deux facteurs sont susceptibles d'intervenir lors de la formation des benzylidèneamino-4 quinoléines : la structure de l'amino-4 quinoléine et la réactivité de l'aldéhyde.

L'absence de formation de base de Schiff lorsqu'on oppose en milieu neutre l'amino-4 quinoléine à un aldéhyde aromatique autre que l'aldéhyde salicylique, peut être interprétée par l'existence d'une tautomérie amino-4 quinoléine $\rightleftharpoons$ dihydro - 1, 4 quinolonimine - 4 (**36** $\rightleftharpoons$ **37**), analogue à celle proposée par TCHI-TCHIBABINE (60) pour expliquer l'alkylation de l'amino-2 ou de l'amino-4 pyridine.



Mais, si cette tautomérie rend compte de l'inertie de l'amino-4 quinoléine vis à vis des aldéhydes nucléaires en milieu neutre, elle ne permet pas d'expliquer la facile formation des imines en présence d'une base suffisamment forte (pK_a supérieur à 11). A notre avis l'existence, non plus d'une tautomérie, mais d'une mésomérie (**38** $\leftrightarrow$ **39**), analogue à celle envisagée par ANGYAL (4) pour l'amino-2 pyridine, semble plus satisfaisante pour rendre compte du comportement spécial de l'amino-4 quinoléine vis à vis des aldéhydes.

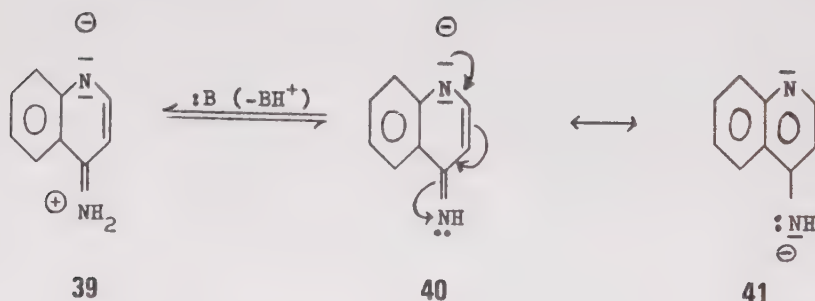


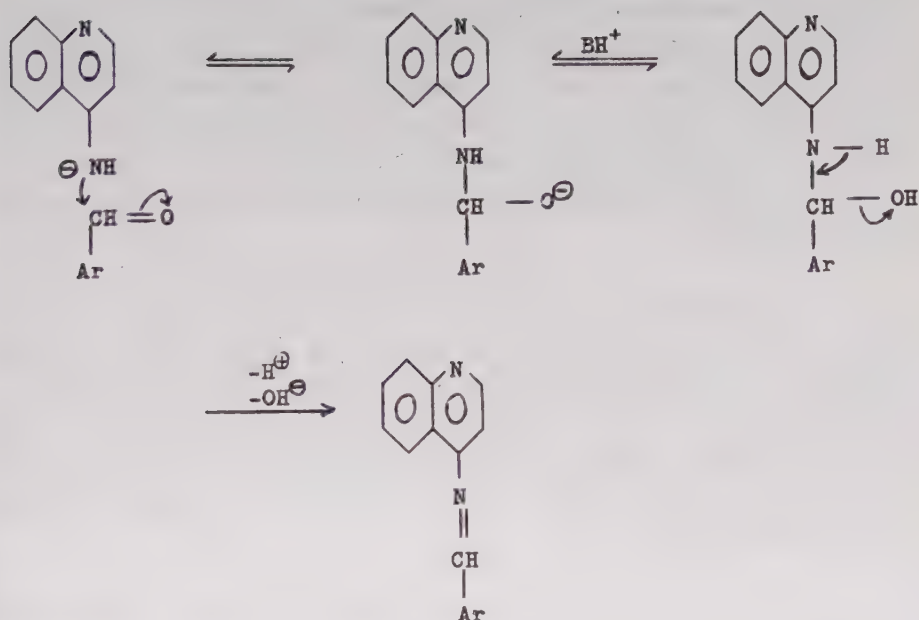
L'effet + M de l'atome d'azote extranucléaire (**38**) entraîne une délocalisation importante des électrons π et une bipolarisation de la molécule, avec formation d'atome d'azote nucléaire chargé négativement et d'atome d'azote extranucléaire chargé positivement. Cette répartition électronique est justifiée par un certain nombre de faits expérimentaux (9, 10, 11, 26, 56). L'amino 4 quinoléine se comporte comme une molécule monobasique; l'étude du spectre ultra-violet montre alors que le proton est fixé sur l'atome d'azote nucléaire et non sur l'atome d'azote extranucléaire

Le pK_{a1} de l'amino-4 quinoléine (9, 17), correspondant à l'atome d'azote nucléaire, montre que cette amine est beaucoup plus basique que la quinoléine (4,94) alors que la basicité de l'atome d'azote extranucléaire est très faible ($pK_{a2} = -5,99$) (9). La valeur élevée du moment dipolaire de l'amino-4 quinaldine (31) est aussi en faveur de la structure **39**.

Ces faits montrent que la densité électronique est particulièrement élevée au niveau de l'atome d'azote nucléaire et plaident en faveur de la forte contribution de la forme mésomère **39**.

L'existence de la répartition électronique du type iminium **39** rend compte de l'absence de formation de base de Schiff en milieu neutre. Elle permet d'expliquer aussi la formation d'imine, lorsqu'on opère en présence d'une base suffisamment forte, de pK_a très supérieur à celui de l'amine hétérocyclique : la base élimine un proton de l'atome d'azote extranucléaire en faisant apparaître sur ce dernier un doublet d'électrons libre, ce qui conduit au nitrane **40**, dont la forme mésomère **41** présente un atome d'azote extranucléaire négatif; ce dernier attaque par un mécanisme nucléophile l'atome de carbone du groupement carbonyle, ce qui conduit à l'imine attendue :





Remarquons que dans cette réaction nous n'avons jamais constaté l'apparition d'une coloration vert foncée qui atteste la présence du nitrane libre **40** $\leftrightarrow$ **41** (+) ou de sa paire d'ions. Il semble ainsi que si cet ion se forme, il se forme en quantité très faible ou bien il réagit aussitôt avec le dérivé carbonylé. Il ne nous paraît pas possible d'envisager ici un transfert électronique concerté puisque la pipéridine n'est présente qu'en quantité limitée (15).

L'absence d'effet catalytique du chlorure d'amino-4 quinoléinium dans la formation des imines dérivées de l'amino 4 quinoléine semble attribuable au fait que ce sel, dérivant d'une base assez forte, ne cède pas son proton au dérivé carbonylé qui ne peut être ainsi activé. Il est alors facile de comprendre que l'aldéhyde salicylique réagisse facilement avec l'amino-4 quinoléine, même en milieu neutre. Cette réactivité est due, comme l'a montré VAVON (65), au fait que l'atome d'hydrogène phénolique en ortho est chélaté avec l'atome d'oxygène du groupement carbonylé, ce qui permet alors une activation de la fonction aldéhyde déjà en milieu neutre.

(+) Cette coloration apparaît lorsqu'on fait réagir l'amino-4 quinoléine sur un amidure alcalin dans l'ammoniac ou le H M P T.

A titre de conclusion, il est intéressant de comparer les conditions de formation des bases de Schiff des amino-2 quinoléine, amino-3 quinoléine et amino-4 quinoléine. En série bêta les imines s'obtiennent en milieu neutre et leur formation est catalysée par les acides et non par les bases (46); les benzylidènes amino-2 quinoléines s'obtiennent également en milieu neutre mais plus facilement en présence d'acide ou de pipéridine (49) alors que les benzylidène amino-4 quinoléines ne se font jamais en milieu acide ou neutre mais seulement en présence de base organique de pKa supérieur à 11.

La formation des imines de l'amino-4 quinoléine en milieu neutre et l'absence d'effet catalytique des bases s'explique par la non conjugaison des atomes d'azote dans l'amine hétérocyclique. Le pKa de l'amino-3 quinoléine (4,95) (9) est en effet identique à celui de la quinoléine (4,94). On comprend de même le rôle catalytique du chlorure d'amino-3 quinoléinium. la faible basicité de l'amine permet le transfert du proton de son sel à l'atome d'oxygène du groupement carbonyle (+) qui est alors activé.

Dans l'amino-2 quinoléine, la conjugaison entre les deux atomes d'azote existe comme dans l'amino-4 quinoléine, mais la contribution de la structure du type **39** est moindre en série alpha qu'en série gamma puisque nous avons affaire à une structure du type orthoquinonique et non plus paraquinonique (++). Ainsi peut-on rendre compte de l'obtention des imines en milieu neutre et de l'effet catalytique en milieu alcalin dans la série alpha : il y a dans ce dernier cas, comme en série gamma, activation de l'amine hétérocyclique.

La différence de pKa existant entre l'amino-2 quinoléine (7,34) et l'amino-4 quinoléine (9,17) permet d'expliquer qu'en série alpha, un acide pris sous forme de chlorhydrate de l'amine hétérocyclique, catalyse la formation d'imine alors qu'il ne le fait pas en série gamma : la basicité plus faible de l'amino-2 quinoléine permet au proton fixé sur l'atome d'azote du chlorure d'amino-2 quinoléinium de migrer sur l'atome d'oxygène du groupement carbonyle de l'aldéhyde, et d'activer alors ce dernier.

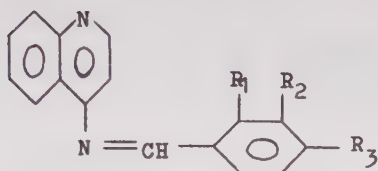
(+) rappelons que l'aniline, dont le pKa est 4,6, utilisée sous forme de chlorhydrate, catalyse la formation de benzylidèneaniline.

(++) la comparaison des pKa, 7,34 pour l'amino-2 quinoléine (9) et 9,17 pour l'amino-4 quinoléine (9) justifie ce point de vue.

Ainsi est-il possible d'obtenir une imine en milieu acide. Le rôle catalytique de la pipéridine s'explique, comme en série gamma, par l'élimination du proton de la fonction iminium en 2 et la formation de nitranions mésomères analogues à **40** et **41**.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Obtention des imines du type **35**.



35

On porte à reflux pendant 15 mn, sous courant d'azote, 2,88 g (0,02 M) d' amino 4 quinoléine et 0,02 M d'aldéhyde (+) en solution dans un volume de toluène sec compris, selon la solubilité de l'aldéhyde, entre 50 et 150 cm³ et contenant 0,2 cm³ de pipéridine anhydre. On distille alors lentement le solvant pour entraîner l'eau formée en le remplaçant, de temps en temps par un égal volume de toluène sec contenant 3 à 4 gouttes de pipéridine. Lorsque ce dernier n'entraîne plus d'eau, on poursuit la distillation pendant 1 h. L'opération dure en général 4 h et on distille environ 300 cm³ de toluène. On élimine alors le solvant sous pression réduite et purifie le résidu par cristallisation.

Les constantes des imines **35** obtenues sont les suivantes :

Benzylidèneamino-4 quinoléine, R₁ = R₂ = R₃ = H; Rdt = 63 %, F = 76° (méthanol - eau).

(+) l'aldéhyde benzoïque et l'aldéhyde salicyclique sont fraîchement distillés, le pipéronal et l'aldéhyde p hydroxybenzoïque fraîchement recristallisés.

Analyse : $C_{16}H_{12}N_2$
 M calc. 232 (+)
 M tr. 232.

Hydroxy-2' benzyldèneamino-4 quinoléine, $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$; Rdt = 55 %
 (sans catalyseur); $F = 107^\circ$ (méthanol - eau).

Analyse : $C_{16}H_{12}N_2O$
 M calc. 248
 M tr. 248.

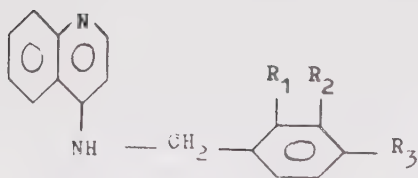
Hydroxy-4' benzyldèneamino-4 quinoléine, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OH$; Rdt = 90 %;
 $F = 228^\circ$ (méthanol).

Analyse : $C_{16}H_{12}N_2O$
 M calc. 248
 M tr. 245.

Méthylènedioxy-3', 4' benzyldèneamino-4 quinoléine, $R_1 = H$, R_2 et $R_3 = O-CH_2-O$;
 Rdt = 70 %; $F = 133^\circ$ (méthanol - eau).

Analyse : $C_{17}H_{12}N_2O_2$
 M calc. 276
 M tr. 277.

2 - Obtention des amines 42.



42

(+) les poids moléculaires sont déterminés par anhydrotitrimétrie perchlorique en présence d'alphanaphtolbenzéine.

On dissout l'imine **35** (0,01 M) dans environ 30 cm³ de méthanol chaud. On ajoute peu à peu 0,02 M de borohydrure de sodium. Après 15 h de reflux, le méthanol est éliminé par distillation dans le vide. On lave alors l'amine à l'eau puis la purifie par cristallisation.

Les constantes des amines **42** obtenues sont les suivantes :

Benzylamino-4 quinoléine, $R_1 = R_2 = R_3 = H$; Rdt = 76 %; F = 119° (benzène - éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₆ H ₁₄ N ₂
M calc.	234
M tr.	234.

Hydroxy-2' benzylamino-4 quinoléine, $R_1 = OH$, $R_2 = R_3 = H$; Rdt = 86 %; F = 254° (diméthylformamide - eau).

Analyse :	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O
M calc.	250
M tr.	253,8.

Hydroxy-4' benzylamino-4 quinoléine, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OH$; Rdt = 23 %; F = 260° dec. (tétrahydrofuranne - éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O
M calc.	250
M tr.	253,5.

Méthylènedioxy-3', 4' benzylamino-4 quinoléine, $R_1 = H$, R_2 et $R_3 = O-CH_2-O$; Rdt = 77 %; F = 125° (benzène - éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂
M calc.	278
M tr.	278.

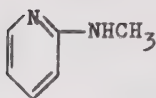
* * *

CHAPITRE III

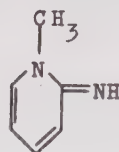
ALKYLATION DE L'AMINO-4 QUINOLEINE

Pour préciser l'interprétation théorique de la réactivité de l'amino-4 quinoléine que nous avons envisagée au chapitre précédent, nous avons étudié l'alkylation de cette amine.

On sait depuis les travaux de TCHITCHIBABINE et coll. (62) que l'alkylation de l'amino-2 pyridine conduit à deux types de dérivés selon les conditions opératoires : **43** en milieu alcalin et **44** en milieu neutre.



43

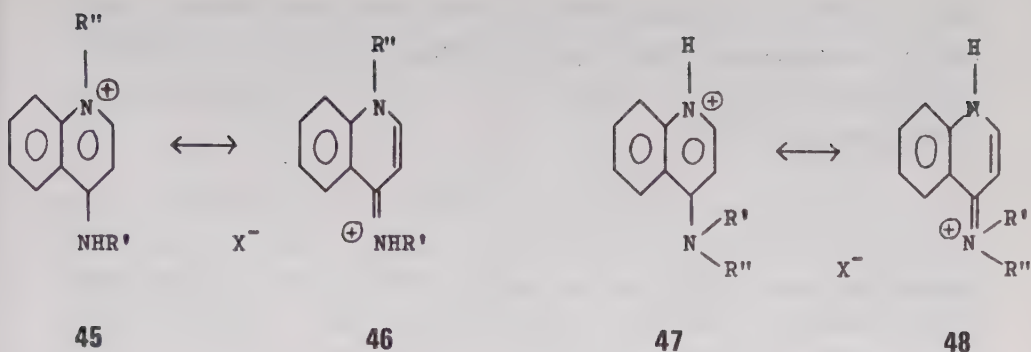


44

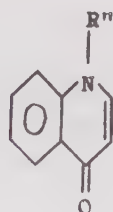
Nous inspirant de ces travaux, nous avons étudié l'alkylation de l'amino-4 quinoléine et d'alkylamino-4 quinoléines en milieu neutre et en milieu alcalin.

A - Alkylation en milieu neutre.

Lorsqu'on oppose dans le méthanol, l'amino-4 quinoléine ou une alkylamino-4 quinoléine à un carbure halogéné primaire ($R''X$), on constate la formation d'un sel issu de l'union, molécule à molécule, du dérivé quinoléique avec l'halogénure, même si ce dernier est utilisé en excès. Les points de fusion des sels (halogénures, picrates) diffèrent de ceux des amino-4 quinoléines secondaires ou tertiaires du type **47** ou **48**.



Les composés formés répondent à la structure d'un sel d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (**46** $\leftrightarrow$ **45**, $R' = H$) ou d'alkyl-1 alkylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (**46** $\leftrightarrow$ **45**, $R' = \text{alkyle}$), selon que l'amino-4 quinoléine de départ est primaire ou secondaire, et non pas à celle d'un sel de N-alkylamino-4 quinoléinium (**47** ou **48**, $R' = H$). En effet, lorsqu'on hydrolyse, en milieu alcalin (+), la molécule résultant de l'action de l'iodure de méthyle sur l'amino-4 quinoléine, on obtient de l'ammoniac et de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4 (**49**, $R'' = CH_3$) identifiable par son point de fusion et celui de son mercuri-iodure (19).



49

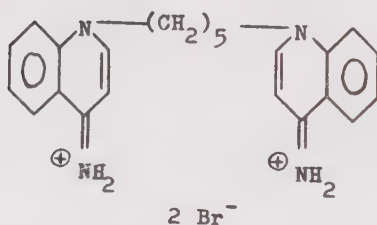
Le spectre de R M N montre que la constante de couplage $J_{2.3}$ est égale à 8 Hz (forme quinonoïde **46** ou **48**) pour les bromures des dérivés **45** $\leftrightarrow$ **46** et **47** ou **48** avec $R' = H$ ou alkyle et à 5 Hz (structure quinoléique **47**) pour les bases de

(+) signalons que les bases du type **46** sont très instables contrairement à celles du type **47** ou **48**.

type **47** ou **48**. En raison de leur instabilité nous n'avons pas pu effectuer le spectre de R M N des bases de type **46**, mais nous verrons au chapitre suivant que dans le cas des alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacylimine-4, bases stables, la constante de couplage $J_{2,3}$ est égale à 8 Hz.

De plus, dans le spectre des bromures des quinolonimines **46** ($R' = H$ et $R'' = C_3H_7-n$; $R' = C_3H_7-n$ et $R'' = H$) dans l'eau lourde, on observe un déplacement différent des protons méthyléniques de la chaîne latérale en alpha de l'atome d'azote selon que celle-ci est fixée en N_1 ($= -0,46 \cdot 10^{-6}$) ou en N_4 ($= -1,33 \cdot 10^{-6}$). dans les mêmes conditions, le spectre du bromure de **46**, $R' = R'' = C_3H_7-n$ montre deux signaux, l'un à $-0,35 \cdot 10^{-6}$ ppm correspondant au CH_2 en alpha de N_1 , l'autre à $-1,2 \cdot 10^{-6}$ ppm correspondant au CH_2 en alpha de N_4 (les déplacements sont exprimés en unités par rapport au pic de l'eau lourde, pris pour zéro de référence).

La réaction des amino-4 quinoléines primaires ou secondaires avec les carbures halogénés primaires est très générale puisqu'elle a été étendue au dibromo-1,5 pentane qui engendre le dibromure de bis (dihydro-1',4' iminium-4' quinolyl-1') - 1,5 pentane (**50**), aux dérivés halogénés primaires comportant une fonction alcool, ester, amine ou amide.

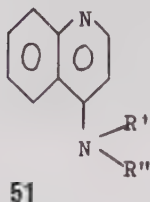


50

Notons cependant que l'acide chloracétique opposé à l'amino-4 quinoléine ne fournit pas de quinolonimine mais un chloracétate d'amino-4 quinoléinium ($F = 240^\circ$) qui, par double décomposition avec l'acide picrique, conduit au picrate correspondant. Signalons aussi qu'il est impossible de condenser les amino-4 quinoléines avec les dérivés halogénés secondaires ou tertiaires qui subissent une deshydrohalogénéation, même à une température de 50°

B - Alkylation en milieu alcalin.

Pour alkyler l'atome d'azote extranucléaire et obtenir les amines secondaires et tertiaires du type **51** ($R' = H$ ou alkyle), il faut faire réagir un carbure



halogéné sur l'amino-4 quinoléine préalablement salifiée par un amidure alcalin. TCHITCHIBABINE (59, 61, 62) a montré en effet que la sodation des amino-2 (ou -4) pyridines s'effectue facilement par chauffage au sein d'un carbure aromatique (benzène, toluène, xylène) avec l'amidure de sodium; l'addition ultérieure d'un halogénure d'alkyle ou aralkyle conduit aux alkyl ou aralkylamino-2 (ou -4) pyridines.

Dans ces conditions opératoires, nous avons obtenu des résines avec l'amino-4 quinoléine. Le remplacement du carbure par l'ammoniac liquide nous a permis d'effectuer l'alkylation avec succès. En opposant dans ce solvant un amidure alcalin, l'amino-4 quinoléine et le bromure de propyle normal, molécule à molécule, on constate la formation régulière de n-propylamino-4 quinoléine (**51**, $R' = H$, $R'' = C_3H_7n$) identifiée par comparaison avec le composé préparé par la réaction d'Hofmann à partir de la n-propylamine et de la chloro-4 quinoléine (voir chapitre V) ce qui prouve que l'alkylation a lieu sur l'atome d'azote extranucléaire. Le rendement varie peu avec la nature de l'amidure alcalin utilisé : 54 % avec l'amidure de potassium, 59 % avec l'amidure de sodium et 56 % avec l'amidure de lithium. En tenant compte de l'amine primaire récupérée (12 %, seulement pour les deux derniers amidures), il s'élève à 67 % (sodium) et 63 % (lithium). En présence des amidures de sodium et de potassium, se forme environ 2 % d'amine tertiaire.

Comme en milieu neutre, l'alkylation ne peut être étendue aux bromures d'alkyles secondaires ou tertiaires (bromures de butyles). A peine avons nous isolé, avec le composé secondaire, une fraction impure (environ 9 %) contenant

l' amino-4 quinoléine et la sec-butylamino-4 quinoléine que nous n'avons pu séparer mais qui ont été identifiées par leur spectre infra rouge (bandes caractéristiques à 1660 cm^{-1} comme l'amine primaire et 2980 et 3230 cm^{-1} comme l'amine secondaire). Il y a tout lieu de penser, puisque l'amine primaire est récupérée intégralement, que le carbure halogéné subit une deshydrohalogénéation, même en présence du dérivé lithié de l' amino-4 quinoléine qui est pourtant moins deshydrohalogénant que les dérivés sodé ou potassique.

Il faut toutefois signaler que la monoalkylation de l' amino-4 quinoléine et de ses dérivés est obtenue uniquement avec les halogénures d'alkyles ou d'aralkyles non béta-insaturés comme l'ont montré postérieurement à nos recherches RENAULT et BERLOT (47). Ils ont constaté que les halogénures béta-insaturés du type benzyle, allyle, propargyle opposés molécules à molécules avec l' amino-4 quinoléine ou ses homologues et un amidure alcalin, engendrent essentiellement les amines tertiaires et non pas les amines secondaires attendues. Leur formation est fonction de divers facteurs : nature de l'halogène lié au reste insaturé, solvant, conditions opératoires.

L'alkylation en milieu alcalin d'une alkylamino-4 quinoléine permet d'obtenir une dialkylamino-4 quinoléine. Le rendement est ici influencé par la nature de l'amidure. Ainsi l'alkylation par le bromure d'éthyle de l'éthylamino-4 quinoléine (**51**, $R' = H$, $R'' = C_2H_5$) fournit 23 % (amidure de lithium), 54 % (amidure de sodium) et seulement 1,7 % (amidure de potassium) d'amine tertiaire (**51**, $R' = R'' = C_2H_5$). On récupère une quantité importante d'amine secondaire, respectivement 68, 32 et 92 %.

Nous n'avons pas trouvé d'explication valable à ces résultats.

* * *

Il nous faut maintenant interpréter l'alkylation de l' amino-4 quinoléine qui, comme nous l'avons vu, conduit à des amino-4 quinoléines secondaires ou tertiaires en milieu alcalin et à des sels de dihydro 1,4 quinolininium 4 en milieu neutre.

Ainsi les amino-4 quinoléines primaire et secondaires réagissent comme les amino-2 et amino-4 pyridines et il est tentant d'interpréter leur alkylation, selon TCHITCHIBABINE, comme la conséquence d'une tautométrie amino-4 quinoléine $\rightleftharpoons$ dihydro-1, 4 quinolonimine-4.

Or nous avons vu (chapitre précédent) que cette tautométrie ne permet pas d'expliquer les réactions avec les aldéhydes nucléaires et à notre avis ne peut rendre compte de l'alkylation tantôt sur l'atome d'azote nucléaire tantôt sur l'atome d'azote extranucléaire car l'attaque par le dérivé halogéné ne se fait pas au niveau de l'atome d'hydrogène mais au niveau du doublet de l'atome d'azote. D'autre part, en milieu alcalin on ne peut plus parler de tautométrie car ce n'est plus la molécule neutre qui réagit mais le nitranion.

Il nous semble, ici encore, qu'une interprétation faisant intervenir une mésomérie soit satisfaisante (tableau IV). La contribution importante de la répartition électronique **53** rend compte de la formation d'un sel d'alkyl-1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4 (**56**) lorsqu'on oppose l'amine hétérocyclique primaire (**52**, $R' = H$) à un halogénure d'alkyle $R''X$ en milieu neutre. Il s'agit d'une substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2) : la charge négative de l'atome d'azote nucléaire de **53** attaque l'atome de carbone légèrement polarisé positivement du carbure halogéné avec formation du sel d'alkyl-1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4.

Remarquons que l'existence d'une structure mésomère **52** devrait permettre d'obtenir également une amino-4 quinoléine secondaire ou tertiaire de type **51**. Or dans nos expériences effectuées avec des dérivés halogénés aliphatiques porteurs ou non de groupements fonctionnels divers (alcool, ester, amine, amide...) nous n'avons jamais pu mettre en évidence ces amines.

Depuis nos travaux RENAULT et BERLOT (49) ont étudié l'action des carbures halogénés en mettant en jeu des dérivés de plus en plus volumineux (halogénures de méthyle, de n propyle, d'allyle, de benzyle, de benzhydryle, de trityle) et le rôle de l'encombrement progressif de l'atome d'azote nucléaire de l'amine hétérocyclique par un groupement méthyle en 2 ou deux groupements méthyles en 2 et 8. Ils ont montré que l'alkylation avait lieu soit uniquement sur l'atome d'azote nucléaire, soit uniquement sur l'atome d'azote extranucléaire, soit encore sur l'un et sur l'autre et même sur les deux simultanément. L'alkylation sur l'atome d'azote extranucléaire est favorisée avant tout soit par l'encombrement du carbure halogéné soit encore par l'encombrement de l'atome d'azote nucléaire. Il ne semble pas que

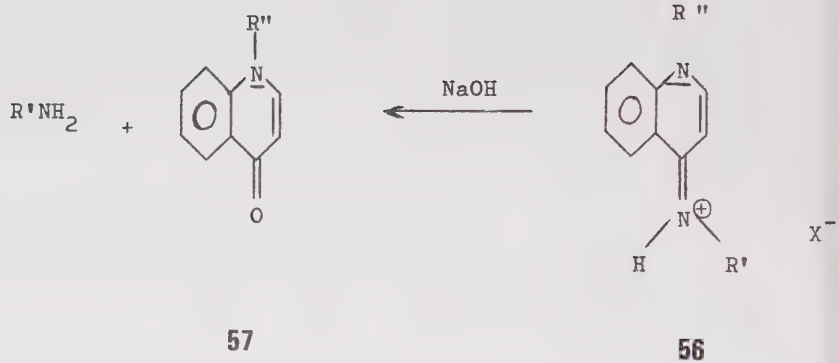
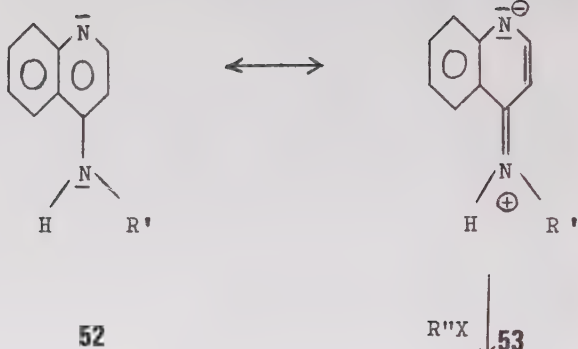
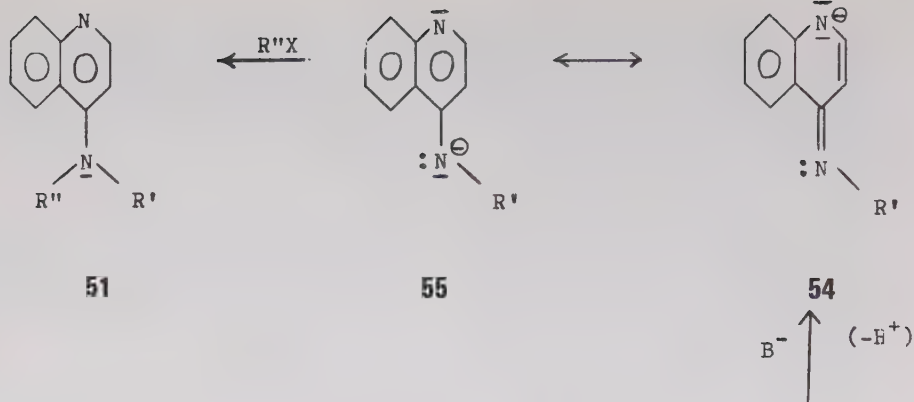


Tableau IV

l'ordre de la réaction de substitution soit un facteur qui influence beaucoup la N₁ alkylation ou l'alkylation sur l'atome d'azote extranucléaire.

La répartition électronique **53** rend compte aussi de l'alkylation sur l'atome d'azote extranucléaire en présence d'amidure alcalin pour conduire à l'amine secondaire ou tertiaire **51**. L'amidure joue un rôle identique à celui de la pipéridine dans la formation des aldimines (voir chapitre II) : il élimine un proton de l'atome d'azote en 4 chargé positivement et libère ainsi deux électrons, ce qui conduit au nitranion **54**, ici libre ou sous forme de paire d'ions (+), dont la forme mésomère **55** présente un atome d'azote extranucléaire négatif. Cet atome attaque alors par un mécanisme nucléophile l'atome de carbone positif du carbocation R⁺.

Il semble que l'on puisse attribuer l'attaque nucléophile par l'atome d'azote en 4 du nitranion **55** et non pas par l'atome d'azote nucléaire du nitranion **54**, au fait que ce dernier atome est plus encombré (en particulier par l'hydrogène en 8) que le précédent, qui est déjà à une certaine distance du noyau. Nous développerons cette notion dans le chapitre suivant.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - Alkylation en milieu neutre.

Nous donnerons deux exemples de synthèse. Le tableau V résume les constantes des molécules obtenues. Les poids moléculaires ont été déterminés par anhydroprotométrie perchlorique en présence d'acétate mercurique pour les halogénures.

Bromure d'éthyl-1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4 (**56**, R' = H, R'' = C₂H₅).

On chauffe, en tube scellé, 24 h à 50°, 2,88 g (0,02 M) d' amino 4 quino léine, 2,40 g (0,022 M) de bromure d'éthyle et 2 cm³ de méthanol. Au cours de la réaction, un solide incolore cristallise. Après élimination du solvant au bain marie, on cristallise le sel dans l'éthanol-éther. Rdt = 4,10 g (81 %), F = 238°.

(+) le milieu est fortement coloré en vert.

Dichlorure de (diméthylamino-2' éthyl-1') -1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4 (56, $R' = H$, $R'' = -(CH_2)_2 - N(CH_3)_2$).

On chauffe, en tube scellé, 24 h à 100° , 1,44 g (0,01 M) d' amino-4 quinoléine, 1,44 g (0,01 M) de chlorhydrate de diméthylaminochloroéthane et 6 cm³ de méthanol. Le traitement est identique au précédent. On obtient 2,10 g (73 %) de dichlorure de (diméthylamino-2' éthyl-1') - 1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4, $F = 280^\circ$.

Hydrolyse de l'iodure de méthyl-1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4 (56, $R' = H$, $R'' = CH_3$).

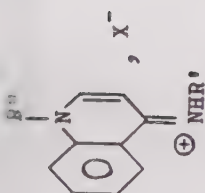
On chauffe à reflux une solution de 2,86 g (0,01 M) d'iodure de méthyl-1 dihydro-1, 4 quinoloniminium-4 dans 20 cm³ de méthanol en présence de 1,1 cm³ de lessive de soude. Lorsque l'ammoniac (caractérisé par le réactif de Nessler) ne se dégage plus, on évapore à sec. On dissout une partie du résidu dans 5 cm³ d'eau, acidifie par HCl 2N puis ajoute un excès de solution chlorhydrique de mercuri-iodure de potassium. Le complexe insoluble est lavé à l'eau puis recristallisé dans l'éthanol à 90° . Il fond à 179° . GRESHOFF (19) indique 178° pour le point de fusion du mercuri-iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4.

Le reste du solide provenant de la décomposition alcaline est extrait par du benzène chaud qui, après décoloration par du charbon, est évaporé. Après cristallisation dans le mélange benzène - éther de pétrole, le solide fond à $151-152^\circ$. GRESHOFF (19) indique 152° pour le point de fusion de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4 (57, $R'' = CH_3$).

B - Alkylation en milieu alcalin.

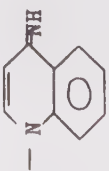
n-Propylamino-4 quinoléine (51, $R' = H$, $R'' = C_3H_7 \cdot n$).

A une suspension de NaNH₂ préparé, en présence de nitrate ferrique, à partir de 2,50 g (0,11 A) de Na dans 150 cm³ de NH₃ liquide, on ajoute, en 20 mn, 14,4 g (0,1 M) d' amino-4 quinoléine finement pulvérisée. Après 3 h d'agitation continue, on verse en 15 mn 12,3 g (0,1 M) de bromure de propyle normal dans 10 cm³ d'éther éthylique anhydre. On continue l'agitation pendant 3 h. On ajoute ensuite 5 g de NH₄Cl et commence l'évaporation de l'ammoniac. A la fin de l'évaporation, on ajoute 100 cm³ d'éther saturé d'eau. Après élimination complète de l'ammoniac et de l'éther, on reprend le résidu par 50 cm³ d'eau et 10 cm³ de lessive de soude.



R'	R''	NOM Q = dihydro-1,4 quinoliniminium-4	X ⁻	Conditions opératoires	Rdt %	F ° C (solvant)	Formule brute	Analyse	
								M ou X % théorique	M ou X % trouvé
- H	- CH ₃	Méthyl-1 Q	I ⁻	50° 24 H	86	222 (a) (+)	C ₁₀ H ₁₁ IN ₂	44,4	43,8
- CH ₃	- CH ₃	Méthyl-1 méthylimino-4 Q	I ⁻	50° 24 H	86	266 (b)	C ₁₁ H ₁₃ IN ₂	42,4	42,3
- H	- C ₂ H ₅	Ethyl-1 Q	Br ⁻	50° 24 H	81	238 (b)	C ₁₁ H ₁₃ BrN ₂	253	252
- C ₂ H ₅	- C ₂ H ₅	Ethyl-1 éthylimino-4 Q	Br ⁻	50° 24 H	68	181 (c)	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂	281	282
- H	- C ₃ H ₇ -n	n-Propyl-1 Q	Br ⁻	80° 24 H	90	235 (c)	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₂	267	265
- C ₃ H ₇ -n	- C ₃ H ₇ -n	n-Propyl-1 propylimino-4 Q	Br ⁻	80° 24 H	93	87 (b)	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₂	309	312
- H	- C ₄ H ₉ -n	n-Butyl-1 Q	Br ⁻	80° 24 H	79	198 (c)	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂	28,5	28,9
- H	- C ₁₂ H ₂₅ -n	n-Dodécyl-1 Q	Br ⁻	80° 24 H	76	138 (b)	C ₂₁ H ₃₃ BrN ₂	393	388

(+) Déjà décrit par TCHITCHIBABINE (61) qui n'en a pas précisé la structure.

R'	R''	NOM Q=dihydro-1,4 quinoloniinium-4	X ⁻	Conditions Opératoires	Rdt %	F °C (solvant)	Formule brute	Analyse	
								M ou X % théorique	M ou X % trouvé
- H CH ₃ - CH CH ₂ C ₆ H ₅	- CH ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅	Phényl-2' éthyl-1 Q	Br ⁻	100° 6 j	50	209 (b)	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂	329	324
	-CH ₃	(DL) Phényl-1 (méthyl-1' di- hydro-1', 4' quinolyl-4') imi- nium-2 propane	I ⁻ pior.	50° 10 H	70	174 (b)	C ₁₉ H ₂₁ IN ₂	31,45	31
	- CH ₂ -CH ₂ OH	Hydroxy-2' éthyl-1 Q	Cl ⁻	80° 24 H	63	152 (a)	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₇	505	505
- H	- CH ₂ -COOC ₂ H ₅	Ethoxycarboxyméthyl-1 Q	Cl ⁻	80° 24 H	73	258 (c)	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O	224,5	225
- H	- CH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂	Diméthylamino-2' éthyl-1 Q	2 Cl ⁻	100° 24 H	73	231 (b)	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	266,5	266,5
- H	- CH ₂ -CO N(C ₂ H ₅) ₂	Diéthylaminocar- boxyméthyl- 1 Q	pior.	80° 24 H	70	280 (b)	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃	288	284
- H	- (CH ₂) ₅	Bis (dihydro-1'-4' iminium-4' quinolyl-1'-1'-5 pentane	2 Br ⁻	80° 24 H	57	208 (a)	C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₈	486	485
						>300 (c)	C ₂₃ H ₂₆ Br ₂ N ₄	518	528

Solvant de cristallisation : (a)= éthanol ; (b)= éthanol-éther éthylique ; (c) = méthanol-éther éthylique.

La totalité des amines (+) est extraite par le chloroforme qui est évaporé. Pour les séparer, on met à profit leur différence de solubilité dans deux solvants : l'éther éthylique qui dissout les amines primaire et tertiaire (l'amine secondaire est à peine soluble), et l'éther de pétrole qui solubilise uniquement l'amine tertiaire. On obtient 11 g (59 %) de n-propylamino-4 quinoléine, $F = 171^{\circ}$ (méthanol-eau); 0,57 g (2,5 %) de di-n-propylamino-4 quinoléine isolée sous forme de picrate, $F = 155-156^{\circ}$ (méthanol). On récupère 1,73 g (12 %) d'amino-4 quinoléine.

L'alkylation des amino-4 quinoléines secondaires est identique à l'exemple précédent.

Les constantes physiques et les analyses sont indiquées dans les tableaux VII et VIII (chapitre V, pages 67 - 68 - 69 - 70 et 71 - 72).

(+) la chromatographie sur couche mince d'alumine G Merck (benzène-méthanol 95 : 5; révélation par vapeur d'iode) montre la présence de trois produits (amines primaire, secondaire et tertiaire).

* * *

CHAPITRE IV

ALKYLATION DES AMIDES ET SULFAMIDE

DERIVES DE L'AMINO-4 QUINOLEINE

Pour approfondir l'interprétation du mécanisme que nous avons proposé dans les chapitres II et III, il nous a paru intéressant d'alkyler les acétylamino-4 (58, $R' = \text{COCH}_3$), benzoylamino-4 (58, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$), et tosylamino-4 quinoléines (58, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ p); les radicaux acyles et tosyloxy ont été choisis pour encombrer l'atome d'azote en 4 et pour exalter de façon variable la mobilité de l'atome d'hydrogène lié à cet atome d'azote.

Nous avons cherché à alkyler ces amides et sulfamide par deux réactifs : l'iodure de méthyle et le diazométhane. Nous préciserons pour chacun d'eux les résultats obtenus et les interpréterons.

A - Alkylation par l'iodure de méthyle.

Nous avons vu qu'en milieu neutre, l'iodure de méthyle réagit avec l'amino-4 quinoléine (58, $R' = \text{H}$) pour donner l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (61, $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_3$). Dans les mêmes conditions, l'acétylamino-4, la benzoylamino-4 et la tosylamino-4 quinoléines conduisent uniquement aux dérivés méthylés sur l'atome d'azote nucléaire, c'est à dire respectivement aux méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétylimine-4 (61, $R' = \text{COCH}_3$, $R'' = \text{CH}_3$), méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoylimine-4 (61, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$, $R'' = \text{CH}_3$), méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 (61, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ p, $R'' = \text{CH}_3$). Ces résultats ne doivent pas surprendre, si l'on considère que dans l'amide ou le sulfamide de départ, seul l'atome d'azote nucléaire reste basique. La structure des quinoloneacylimines a été établie par hydrolyse alcaline qui conduit à chaud à la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4, caractérisée par son point de fusion, et à de l'ammoniac. La quinolonetosylimine résiste à l'hydrolyse alcaline et à l'hydrolyse chlorhydrique. L'action de l'acide bromhydrique pur ($d = 1,38$) à chaud n'engendre que des résines. Nous avons dû réaliser d'abord la séparation du groupement tosyloxy par le sodium dans l'ammoniac liquide selon HANDRICK et ATKINSON (23); l'action de la soude à chaud conduit ensuite à la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone caractérisée par chromatographie sur couche mince.

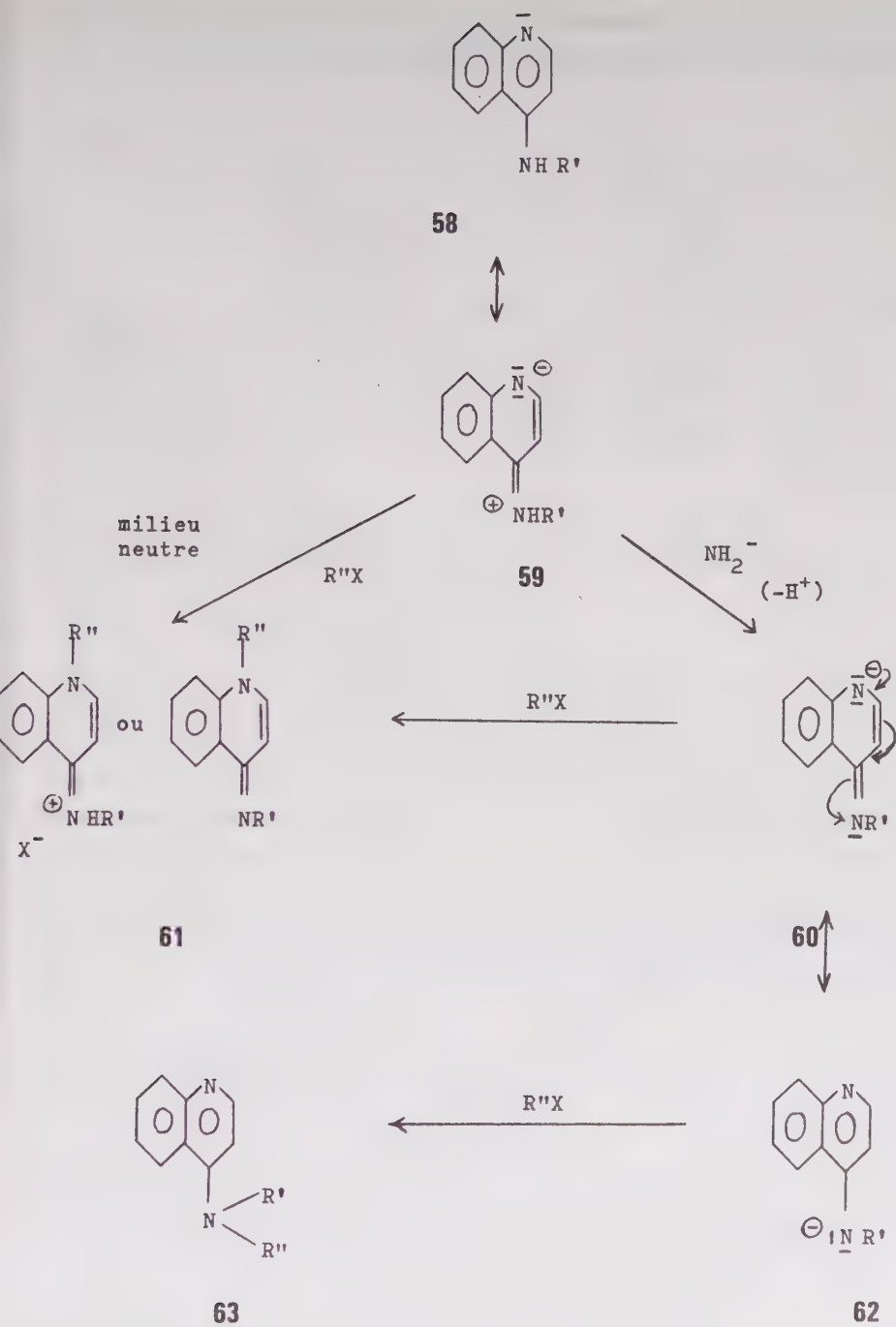
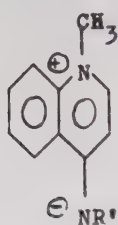
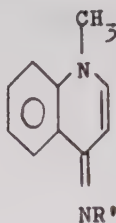


Tableau VI

La structure de ces bases peut être représentée de deux manières : structure bipolaire (zwitterion) de type bétaine (64) ou imine (65)



64



65

Les spectres de R M N qui montrent une constante de couplage entre les protons en 2 et 3 égale à 8 Hz permettent de trancher en faveur de cette dernière (65).

Par opposition avec l'acétamido 4 ou les alkylamino 4 quinoléines, l'alkylation des acyl ou tosylamino 4 quinoléines, en présence d'amidure alcalin, est impossible dans l'ammoniac liquide. Devant cette difficulté, nous avons utilisé comme solvant l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) proposé par NORMANT et CUVIGNY (32) pour la N-alkylation de l'acétanilide. L'acétamido 4 quinoléine conduit alors exclusivement à la N-méthyl-N-acétamino 4 quinoléine (63, R' = COCH₃, R'' = CH₃) avec un rendement de 54 % (+). Au contraire la benzoylamino 4 quinoléine engendre 16 % de N-méthyl-N-benzoylamino 4 quinoléine (63, R = COC₆H₅, R'' = CH₃) isolée sous forme de picrate, et 62 % de méthyl-1-dihydro-1,4-quinolone-benzoylimine 4 (61, R = COC₆H₅, R'' = CH₃). La tosylamino 4 quinoléine fournit 11 % de N-méthyl-N-tosylamino 4 quinoléine (63, R' = SO₂C₆H₄CH₃p, R'' = CH₃) et 76 % de méthyl-1-dihydro-1,4-quinolone-tosylimine 4 (61, R = SO₂C₆H₄CH₃p, R'' = CH₃).

La structure des dérivés de type 63 a été confirmée par R M N : la constante de couplage J_{2,3} est égale à 5 Hz. D'autre part, la N-méthyl-N-acétamino-4-quinoléine, résultant de l'alkylation précédente se montre identique à la molécule

(+) le faible rendement s'explique par la formation de résines en quantité importante, nous n'avons pas caractérisé la méthyl-1-dihydro-1,4-quinolone-4 qu'on aurait pu retrouver si la N₁-alkylation était intervenue.

obtenue par acétylation de la N-méthylamino-4-quinoléine, dont la constitution est établie par réduction, au moyen de AlLiH_4 , en N-méthyl-N-éthylamino-4-quinoléine.

* * *

Comment interpréter ces résultats ? Nous avons indiqué que l'alkylation de l'amino-4-quinoléine (**58** $\leftrightarrow$ **59**, $\text{R}' = \text{H}$), en présence d'amidure alcalin NH_2^- , s'interprète par une attaque nucléophile sur le carbure halogéné du nitrane **62** ($\text{R}' = \text{H}$) dont l'atome d'azote négatif, situé à une certaine distance des atomes du noyau, est moins encombré que celui du nitrane mésomère **60** ($\text{R}' = \text{H}$). (voir tableau VI page 41).

L'alkylation des acyl- et tosylamino-4-quinoléines renforce cette interprétation. Le groupement amide des acylamino-4-quinoléines (**58**, $\text{R}' = \text{acyle}$) et surtout le groupement sulfamide de la tosylamino-4-quinoléine (**58**, $\text{R}' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3\text{p}$) favorisent la mobilité de l'atome d'hydrogène du groupement NH amide ou sulfamide, ce qui devrait normalement orienter la réaction vers la formation d'un amide ou sulfamide disubstitué du type **63** ($\text{R}' = \text{acyle}$ ou tosyle ; $\text{R}'' = \text{CH}_3$). Or on constate expérimentalement que ce dérivé est obtenu exclusivement dans le cas où le groupement R' est COCH_3 . La molécule se comporte alors comme un amide classique, comme l'a montré NORMANT (32) dans d'autres séries. Si au contraire $\text{R}' = \text{COC}_6\text{H}_5$ et surtout $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{p}$, l'amide ou le sulfamide disubstitué ne sont que minoritaires, alors que se forment principalement les molécules du type **61**. Un autre facteur qui, à notre avis, est l'encombrement stérique, doit donc intervenir.

Lorsque R' n'est pas trop volumineux (cas où $\text{R}' = \text{COCH}_3$) et compte tenu de l'atome d'hydrogène en 8, la répartition électronique **62** possède encore un atome d'azote négatif moins encombré que celui de **60**, d'où la formation unique de **63** ($\text{R}' = \text{COCH}_3$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$). Ce fait est à rapprocher de la méthylation, en présence d'amidure alcalin au sein de l'ammoniac liquide de la benzylamino-4-quinoléine (**58**, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), qui conduit exclusivement à la N-méthyl-N-benzylamino-4-quinoléine (**63**, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$).

Lorsque le volume de R' augmente ($\text{R}' = \text{COC}_6\text{H}_5$ et $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{p}$) la proportion des composés **63** formés décroît à 16 et à 11 % tandis que celle des

composés du type **61** passe à 62 et 72 %, l'atome d'azote négatif de **60** devenant moins encombré que celui de **62** (+).

Cette notion d'encombrement stérique est à rapprocher du fait que la benzoylation ou la tosylation de la N - méthylamino-4 quinoléine (**58**, R' = H) sont impossibles contrairement à son acétylation.

B - Alkylation par le diazométhane.

Il est connu que le diazométhane est un réactif qui méthyle les molécules à atome d'hydrogène suffisamment mobile : phénol, acides carboxyliques, etc... (17) et qui, avec les composés susceptibles de réagir sous des formes tautomères peut conduire à des résultats différents, en général, de ceux obtenus avec l'iodure de méthyle (6, 17) (++). Aussi avons nous essayé de l'utiliser dans la série de l' amino-4 quinoléine et de ses dérivés.

Alors que nous avons constaté que les amino-4 quinoléines primaire ou secondaires et les amides qui en dérivent ne réagissent pas avec le diazométhane, la tosylamino-4 quinoléine a fourni, dans les mêmes conditions, un mélange de méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine 4 (**61**, R' = SO₂C₆H₄CH₃-p, R'' = CH₃) (55 %) et de N - méthyl N - tosylamino 4 quinoléine (**63**, R' = SO₂C₆H₄CH₃ p, R'' = CH₃) (45 %).

Comment interpréter ces résultats ?

L'inertie des amino 4 quinoléines primaires ou secondaires et des acylamino 4 quinoléines semble attribuable au fait que ces molécules ne possèdent pas d'atome d'hydrogène suffisamment mobile pour réagir. Le fait que le diazométhane réagisse

(+) en série benzénique, le moindre encombrement du groupement CH₃CONH par rapport au groupement C₆H₅CONH· explique que, lors de la nitration du benzanilide le rapport des pourcentages des isomères nitrés o/p formés est égal à 0 alors qu'il est de 0,1 pour l'acétanilide, comme le signale REUTOV (51).

(++) en particulier ARNDT (6, 7) affirme que ce réactif est capable de mettre en évidence une tautométrie.

avec un sulfamide ne doit pas surprendre : la nette acidité du groupement sulfamide est à la fois due à l'effet -I et à l'effet -M exercés par le groupement $\overset{+}{\text{S}} - \overset{+}{\text{O}} - \text{O}^-$, ce

qui se traduit, par exemple, par la formation de sel alcalin isolable.

Cependant le mécanisme même de la réaction du diazométhane avec les molécules à atomes d'hydrogène mobile est encore discuté. Deux mécanismes ont été invoqués.

Le premier mécanisme a été proposé par ARNDT (6, 7). Il l'appelle "méthylation directe". Selon lui, l'hydrogène mobile est directement remplacé par le groupement méthylé en formant d'abord un complexe **66** par liaison hydrogène, qui perd une molécule d'azote en donnant **67** qui se transforme continuellement (+) en dérivé méthylé **68** :

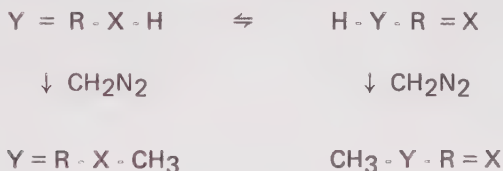


66

67

68

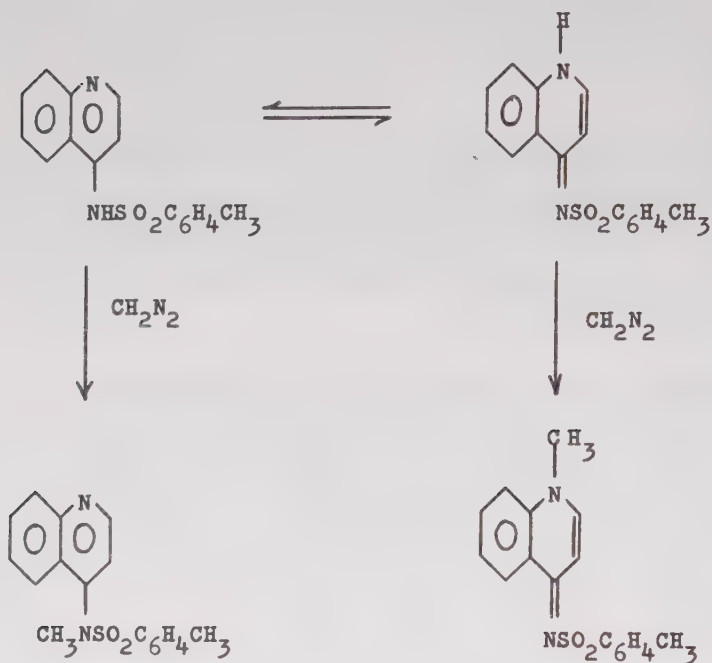
Ainsi, selon ARNDT, si une molécule $\text{Y} = \text{R} - \text{X} - \text{H}$ est susceptible de réagir sous les deux formes tautomères suivantes :



la méthylation par le diazométhane conduit aux deux dérivés méthylés correspondant aux deux tautomères.

(+) ARNDT le nomme "processus adiabatique continu".

En suivant ARNDT, on serait ainsi conduit à admettre que la tosylamino-4 quinoléine est tautomère avec la dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 :

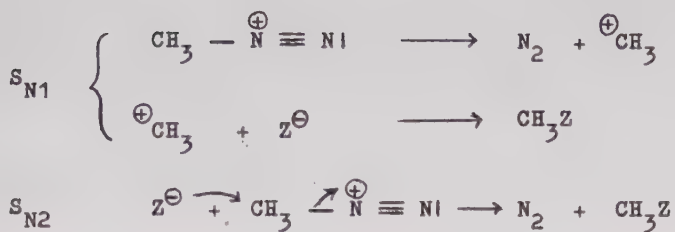


Dans un deuxième mécanisme (17) on admet que le diazométhane se comporte comme un réactif nucléophile qui élimine l'atome d'hydrogène d'un composé à hydrogène suffisamment mobile ZH en donnant le cation diazonium **69** et l'anion Z^- selon :

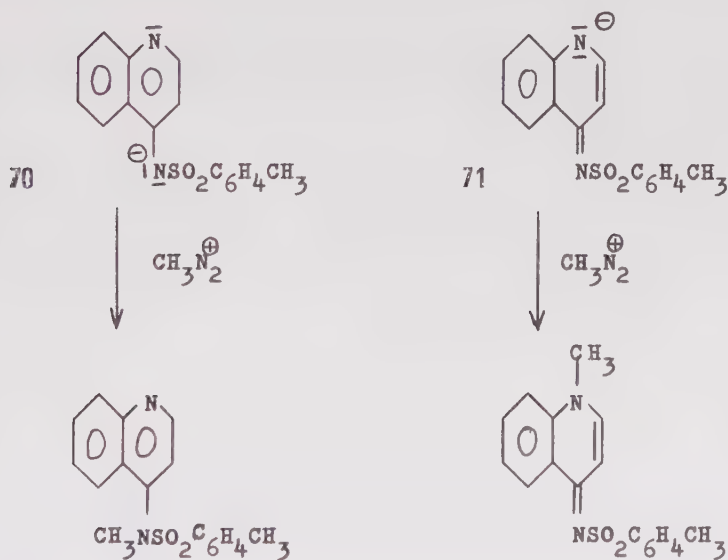


L'anion Z^- attaque alors le diazonium **69** soit par une S_N1 soit par une

S_N2 :



Ici donc le diazométhane se comporte comme une véritable base et libère un anion Z^- qui dans notre cas est l'anion **70**, mésomère avec **71** :



Ainsi s'explique la formation des dérivés méthylés sur les atomes d'azote intra et extranucléaires. Si cette théorie est admise, on ne peut suivre ARNDT dans son affirmation que le diazométhane est un réactif qui peut mettre en évidence une tautométrie.

Il est donc impossible, par une réaction chimique, de conclure sur l'existence d'une tautométrie. Les méthodes physiques le permettent-elles ?

Trois méthodes paraissent susceptibles de nous éclairer : les spectrométries dans l'ultra-violet, dans l'infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire.

SHEINKER et coll. (55) ont montré, par l'étude des spectres ultra-violet, que les sulfamides dérivant de l'amino-2 pyridine et de l'amino-2 pyrimidine existent sous deux formes tautomères en solution et que les proportions respectives de chacune d'entre elles varient avec la nature du solvant (eau, alcool, dioxanne, n-heptane). Nous n'avons malheureusement pas pu effectuer de spectrophotométrie en ultra-violet, dans différents solvants, de la tosylamino-4 quinoléine à cause de son insolubilité dans la plupart d'entre eux.

Nous avons donc limité notre étude à la spectrophotométrie en infra-rouge (+) et de R M N.

Les amides primaires et secondaires donnent une bande caractéristique, à l'état cristallin entre 1660 et 1720 cm^{-1} alors que celle des imides se situe aux alentours de $1620\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$. Nous avons cherché ces bandes sur les spectres infra-rouges déterminés en bromure de potassium, de la benzoylamino-4 quinoléine (**58**, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$), de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoylimine-4 (**61**, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$, $R'' = \text{CH}_3$), de la tosylamino-4 quinoléine (**58**, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$) et de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 (**61**, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$, $R'' = \text{CH}_3$). Il semble que les deux dérivés benzoylés fournissent des bandes différentes dans la région 1650 cm^{-1} alors que les deux dérivés tosylés n'en donnent qu'une. De plus à 1140 cm^{-1} le dérivé benzoylé N₁-métylé et les deux dérivés tosylés donnent une bande intense qui semble caractéristique, absente dans le spectre de la benzoylamino-4 quinoléine. Malheureusement nous n'avons pu rattacher, dans la littérature, cette bande à la structure quinolonimine.

(+) nous remercions M. J. DIDRY qui a effectué les spectres infra-rouges et nous a guidé dans leur interprétation.

L'étude du spectre de R M N est plus fructueuse : en effet, le spectre de la benzoylamino-4 quinoléine dans le diméthylsulfoxyde présente d'une part, la constante de couplage J₂₋₃ égale à 5 Hz (caractéristique des structures amines) et d'autre part un signal vers 9,2 ppm correspondant au proton lié à l'atome d'azote extranucléaire, qui s'échange avec l'eau lourde (s'il était fixé sur l'atome d'azote nucléaire le signal apparaîtrait vers 7-8 ppm).

On peut donc affirmer que le dérivé benzoylé de l'amino-4 quinoléine répond bien à la structure de benzoylamino-4 quinoléine (**58**, R' = COC₆H₅).

Au contraire, le spectre de la tosylamino-4 quinoléine dans le diméthylsulfoxyde présente une constante de couplage J₂₋₃ égale à 7 Hz, c'est-à-dire très voisine de celle que donne dans les mêmes conditions son dérivé N₁-méthylé (le dérivé N₄-méthylé présente une constante de couplage J₂₋₃ égale à 5 Hz). D'autre part on ne peut mettre en évidence dans la région 8-9 ppm un signal correspondant au proton lié à l'atome d'azote extranucléaire qui apparaîtrait si la structure de cette molécule était du type **58**.

On peut donc en conclure qu'il y a une forte présomption pour que le dérivé tosylé de l'amino-4 quinoléine présente, à l'état cristallin (comme le montre le spectre infra-rouge) ou en solution dans le diméthylsulfoxyde (comme le montre le spectre de R M N), une structure imine **61** (R' = SO₂C₆H₄CH₃-p, R'' = H). On pourrait, en allant plus loin, évoquer alors une tautomérie tosylamino-4 quinoléine $\rightleftharpoons$ dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4, d'autant plus que la valeur (7 Hz) de la constante de couplage J₂₋₃ est intermédiaire entre les valeurs obtenues pour la structure quinoléique (5 Hz) et pour la structure quinolinine (8 Hz).

PARTIE EXPERIMENTALE

N - méthyl N -acétylamino-4 quinoléine (63, R' = COCH₃; R'' = CH₃).

On l'obtient comme l'acétylamino-4 quinoléine (chapitre I) F = 113° (white spirit); Rdt = 80 %.

Analyse :	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O
M calc.	200
M tr.	201.

A - REACTION AVEC L'IODURE DE METHYLE,

Alkylation en milieu neutre:

Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4 (61, $R' = \text{COCH}_3$; $R'' = \text{CH}_3$).

On chauffe 18 heures à 50° un mélange de 0,01 M d'acétylamino-4 quinoléine (**58**, $R' = \text{COCH}_3$) et 0,013 M d'iodure de méthyle dans 3 cm³ de méthanol (tube scellé). Après élimination du solvant, l'iodure obtenu est cristallisé. $F = 278^\circ$ (éthanol à 60°). Rdt = 82 %.

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$

i % calc. 38,7

i % tr. 38,2

Etablissement de la structure. On chauffe à reflux et sous courant d'azote un mélange de 1 g de produit précédent et 3 cm³ de lessive de soude dans 10 cm³ de méthanol. Après cessation du dégagement d'ammoniac, on évapore à sec et extrait par le benzène à chaud. La solution benzénique abandonne, après élimination du solvant, un résidu solide fondant à 152° , qui se montre identique à la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4.

Bromure d'éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4 (61, $R' = \text{COCH}_3$; $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$).

On utilise la même technique (avec le bromure d'éthyle) que pour le dérivé précédent. $F = 218^\circ$ (méthanol-éther); Rdt = 85 %.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$

Br % calc. 27,1

Br % tr. 26,9.

La méthylation de la benzoylamino 4 quinoléine est identique. On obtient ici encore l'iodure. Le picrate, préparé par double décomposition se montre identique à celui obtenu après alkylation en milieu alcalin.

Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoyliminium-4 (61, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$; $R'' = \text{CH}_3$).

$F = 245^\circ$ (méthanol); Rdt = 72 %.

Analyse : $C_{17}H_{15}IN_2O$

i % calc. 32,1

i % tr. 32,5.

Etablissement de la structure. Les conditions opératoires sont les mêmes que pour l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4. Là encore, on isole la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4.

Picrate : $F = 216^{\circ}$ (acétone-éther).

Analyse : $C_{23}H_{17}N_5O_8$

M calc. 491

M tr. 493.

Bromure d'éthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoyliminium-4 (61, $R' = COC_6H_5$; $R'' = C_2H_5$).

$F = 243^{\circ}$ (méthanol-éther); Rdt = 65 %.

Analyse : $C_{18}H_{17}BrN_2O$

Br % calc. 22,4

Br % tr. 22,2.

Méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 (61, $R' = SO_2C_6H_4CH_3$ p, $R'' = CH_3$).

On chauffe 96 heures à 60° un mélange de 0,01 M de tosylamino-4 quinoléine (58, $R' = SO_2C_6H_4CH_3$ p) et 0,013 M d'iodure de méthyle dans 10 cm³ de diméthylformamide (tube scellé; sous azote). Après reprise par du méthanol, précipite un solide qui est essoré et lavé à l'éther. On le cristallise dans l'éther monométhylque de l'éthyléneglycol. On obtient ainsi directement la base. $F = 260^{\circ}$; Rdt = 50 %.

Analyse : $C_{17}H_{16}N_2O_2S$

M calc. 312

M tr. 312.

Etablissement de la structure. A 0,006 M du dérivé précédent, dissous dans 350 cm³ d'ammoniac liquide, on ajoute, par petites quantités, 0,02 A de sodium. On laisse en contact pendant 4 heures, puis évapore le solvant. On reprend par de l'éther hydraté et évapore à sec. Le résidu est soumis à l'hydrolyse alcaline dans les mêmes conditions que l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4. L'extrait benzénique contient plusieurs produits, comme le montre la chromatographie sur

couche mince d'alumine Merck (solvant : chloroforme - méthanol 95 : 5; révélation par vapeur d'iode). Parmi ceux-ci on caractérise la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4 qui est majoritaire.

Alkylation en milieu alcalin.

Alkylation de l'acétylamino-4 quinoléine (58, $R' = \text{COCH}_3$).

A 0,055 d'amidure de sodium, fraîchement préparé dans NH_3 et privé du solvant, en suspension dans 10 cm^3 d'HMPT sec (32), on ajoute 0,05 M d'acétylamino-4 quinoléine dissoute dans 20 à 30 cm^3 d'HMPT sec. On laisse en contact à la température ambiante jusqu'à élimination de NH_3 (environ 6 heures), puis ajoute 0,06 M d'iode de méthyle dissous dans 5 cm^3 d'HMPT. On laisse en contact 6 heures à $40-45^\circ$.

On élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On extrait le résidu par le benzène, qui est lavé à l'eau. Par évaporation, la solution benzénique abandonne un solide qui, sans cristallisation, fond à 113° et se montre identique à la N - méthyl N - acétylamino-4 quinoléine; Rdt = 54 %.

Alkylation de la benzoylamino-4 quinoléine (58, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$).

Les conditions opératoires sont les mêmes. Par évaporation la solution benzénique abandonne un solide (8,40 g) qui, par chromatographie sur couche mince d'alumine Merck (solvant benzène-méthanol 95 : 5; révélation par vapeur d'iode) montre la présence de deux produits. On les sépare sur une colonne de 300 g d'alumine Merck selon BROCKMANN (activité II-III) en éluant par le benzène. On sépare d'abord la N - méthyl N - benzoylamino-4 quinoléine (63, $R' = \text{COC}_6\text{H}_5$; $R'' = \text{CH}_3$; Rdt = 16 %) de consistance visqueuse, qui sera purifiée à l'état de picrate ($F = 172^\circ$, éthanol);

Analyse :	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_8$
M calc.	491
M tr.	491.

puis la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone benzoylimine-4 (Rdt = 62 %). $F = 156^\circ$ (benzène).

Analyse :	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
M calc.	262
M tr.	264.

Alkylation de la tosylamino-4 quinoléine (58, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$).

Les conditions de réaction sont identiques. Les composés formés précipitent déjà lors de l'alkylation; la dilution du HMPT par l'eau entraîne une précipitation pratiquement complète. Le solide obtenu montre, par chromatographie en couche mince, la présence de deux produits. La N - méthyl N - tosylamino-4 quinoléine (11 %) est séparée de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 (76 %) grâce à sa solubilité dans l'éther éthylique.

N - méthyl N - tosylamino-4 quinoléine (63, $R' = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-p}$, $R'' = \text{CH}_3$).
 $F = 142^\circ$ (benzène - éther de pétrole).

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$

M calc. : 312

M tr. : 312.

B - Méthylation de la tosylamino-4 quinoléine par le diazométhane.

A une solution de 0,70 g de diazométhane dans un mélange de 70 cm³ d'éther éthylique et de 140 cm³ d'éther monométhylque de l'éthylèneglycol fraîchement distillé, maintenue à 0° par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 6 g (0,02 M) de tosylamino-4 quinoléine dans 140 cm³ d'éther monométhylque de l'éthylèneglycol. Un dégagement gazeux se manifeste. Lorsque la moitié de l'amide est ajoutée, un précipité apparaît; puis le milieu réactionnel se décolore. On ajoute alors le reste de la solution d'amide et à nouveau 0,70 g de diazométhane dans 70 cm³ d'éther éthylique.

On continue à agiter pendant une heure puis laisse en contact une nuit à la glacière. On essore l'insoluble (2,00 g), qui fond à 260° et se montre identique à la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4. Une chromatographie sur couche mince d'alumine Merck (solvant benzène - méthanol 95 : 5; révélation par vapeur d'iode), montre l'absence de tout autre composé. Après avoir évaporé le diazométhane et l'éther éthylique, on distille sous pression réduite l'éther monométhylque de l'éthylèneglycol. On obtient un résidu solide (3,87 g), qui est formé de tosylamino-4 quinoléine, de méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4 et de N - méthyl N - tosylamino-4 quinoléine, comme le montre la chromatographie sur couche mince.

Ce dernier produit est séparé par extraction par l'éther éthylique : 2,15 g. Devant les difficultés de séparation de la tosylamino-4 quinoléine et de la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine, nous nous sommes contentés de l'appréciation semi-quantitative fournie par l'intensité des taches en chromatographie sur couche mince; ce qui nous donne au total les résultats suivants :

N - méthyl N - tosylamino-4 quinoléine	35 %
Méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4	43 %
Tosylamino-4 quinoléine récupérée	17 %

ou

N ₁ - alkylation	55 %
N ₄ - alkylation	45 %.

* * *

CHAPITRE V

DESCRIPTION DE DERIVES SECONDAIRES ET TERTIAIRES DE L'AMINO-4 QUINOLEINE

Nous avons préparé des amines secondaires et tertiaires dérivées de l'ami-
no-4 quinoléine pour répondre à une double préoccupation :

- obtention des molécules de référence qui nous ont permis d'établir la
structure des produits d'alkylation de l'ami-4 quinoléine;

- synthèse de molécules nouvelles susceptibles de présenter un intérêt
pharmacologique : en effet, l'ami-4 quinoléine est selon SHAW et BENTLEY
(54) douée de propriétés analeptiques respiratoires marquées; et d'autre part le
noyau quinoléine se retrouve dans un assez grand nombre de molécules utilisées
en thérapeutique : chloroquine, glafénine, hydroxy-8 quinoléines antiseptiques etc...

PRINCIPE DES SYNTHESES

On peut accéder aux alkylamino-4 quinoléines à partir de deux molé-
cules : l'ami-4 quinoléine et la chloro-4 quinoléine.

A - Synthèses à partir de l'ami-4 quinoléine.

L'ami-4 quinoléine peut être alkylée au moyen d'un carbure halogéné
et nous avons vu (chapitre III) qu'en présence d'un amidure alcalin au sein de l'am-
moniac liquide, on obtient une alkylamino-4 quinoléine.

Elle peut, d'autre part, être acylée et son dérivé acylé réduit, au moyen
de l'hydrure d'aluminium et lithium, en alkylamino-4 quinoléine.

Nous avons montré précédemment (chapitres I et IV) que l'action de
l'anhydride acétique en milieu pyridiné sur l'ami-4 et la méthylamino-4 quino-
léine, conduit respectivement aux acétylamino-4 quinoléine et N méthyl N - acé-
tylamino-4 quinoléine. De même peut-on obtenir les dérivés acétylés des alkyla-
mino-4 quinoléines. Cependant le phényl-1 (quinolyl-4') amino-2 propane ne peut
être acétylé, même au moyen de chlorure d'acétyle qui le résinit à froid, proba-
blement en raison de l'encombrement de l'atome d'azote extranucléaire par le reste
aralkyle volumineux.

Le chlorure de benzoyle opposé en milieu pyridiné à l' amino-4 quino-
léine conduit, comme nous l'avons vu (chapitre I), à la benzoylamino-4 quino-
léine, mais reste inerte vis à vis des alkylamino-4 quino-
léines (chapitre IV). Remarquons
que la tosylation de la méthylamino-4 quino-
léine est de même impossible. C'est
probablement l'encombrement de l'atome d'azote extranucléaire par un reste alkyle
qui empêche l'introduction des groupements benzoyle ou tosylo.

La réduction des amides par un excès d'hydrure d'aluminium et lithium
a été effectuée dans l'éther éthylique ou dans un mélange éther - tétrahydrofurane
à reflux. La benzoylamino-4 quino-
léine conduit normalement à la benzylamino-4
quino-
léine avec un rendement de 77 %. La réduction de la N - éthyl N - acétyla-
mino-4 quino-
léine est moins régulière. On ne peut isoler que 27 % de diéthyla-
mino-4 quino-
léine. Conjointement il se forme par hydrogénéolyse 50 % d'éthyla-
mino-4 quino-
léine. Divers exemples d'hydrogénéolyse de ce type ont déjà été signalés
par GAYLORD (16).

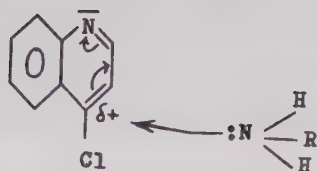
Ainsi la préparation des amines secondaires par réduction, au moyen de
l'hydrure d'aluminium et lithium, des dérivés acylés de l' amino-4 quino-
léine est-elle
satisfaisante.

On ne peut hélas l'étendre à l'obtention des amines tertiaires, d'une part
en raison de l'impossibilité d'acyler les alkylamino-4 quino-
léines dont le reste alkylé
est encombrant (ou même s'il s'agit simplement d'un groupement méthyle, pour la
benzoylation) et d'autre part, par suite de l'hydrogénéolyse importante de l'amide
tertiaire éventuellement obtenu.

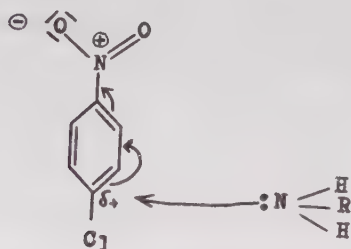
B - Synthèses à partir de la chloro-4 quino- léine.

1 - Réaction avec les amines (43).

Il est classique d'obtenir les amines secondaires par la réaction d'Hof-
mann en opposant à chaud un carbure halogéné à une amine primaire. Cette réaction
nécessite la présence d'un atome d'halogène mobile. Dans le cas de la chloro-4 quino-
léine, nous avons un atome de chlore nucléaire, mais cependant réactif : l'effet -M
de l'atome d'azote polarise positivement le carbone en 4 et permet l'attaque par un
réactif nucléophile :



La réactivité de l'atome de chlore de la chloro-4 quinoléine peut être rapprochée de celle de l'halogène du paranitrochlorobenzène :



La condensation des amines primaires ou secondaires avec la chloro-4 quinoléine engendre des alkyl ou dialkylamino-4 quinoléines selon les réactions :



Ce procédé nous a conduit à des résultats très satisfaisants et très généraux. Les conditions opératoires sont classiques : chauffage du mélange de chloro-4 quinoléine et d'un excès d'amine primaire ou secondaire en présence (méthode B) ou non (méthode A) de phénol selon que l'amine est ou n'est pas encombrée. C'est d'ailleurs probablement en raison de l'encombrement stérique que nous avons échoué dans nos essais d'obtention des ammoniums quaternaires.

Méthode A. Elle est très générale et s'applique à toute amine ne possédant pas d'atome de carbone tertiaire directement fixé sur l'atome d'azote. Nous avons établi pour chaque type d'amine les conditions opératoires en chauffant, de préférence sous réfrigérant ou à défaut en tube scellé, 0,005 M de chloro-4 quinoléine avec l'amine primaire ou secondaire jusqu'à ce que l'ionisation de l'halogène, déterminée par argentimétrie, atteigne au moins 80-90 % de la théorie. Parfois un seul essai à été nécessaire, nous n'avons pas alors jugé utile de modifier les conditions expérimentales. Les conditions opératoires indiquées dans la partie expérimentale sont donc en général des conditions maximales.

Nous avons constaté que les amines aliphatiques à chaînes courtes jusqu'à 4 atomes de carbone doivent être condensées à une température relativement basse et que même dans ces conditions la diméthylamine et la diéthylamine engendrent en partie des résines.

L'isolement de l'amine est parfois très simple : la masse réactionnelle reprise par l'eau abandonne directement l'amine à l'état solide; il peut être nécessaire aussi d'amorcer la solidification par refroidissement en présence de germes. Mais souvent l'amine reste à l'état pâteux, même après plusieurs jours à la glacière. Pour éviter d'avoir à distiller ces amines, ce qui nous aurait obligé à travailler sur des quantités d'une dizaine de grammes, nous avons préparé des sels insolubles dans l'eau : il est possible, en traitant la masse réactionnelle par un excès d'acide fort (HCl, HBr, HNO₃...) en solution diluée (2N environ), de précipiter le sel de l'aminoquinoléine cherchée, tout en maintenant en solution l'amine primaire de départ. La masse huileuse du sel d'aminoquinoléine cristallise en quelques jours à la glacière. Après purification du sel, on libère par la soude aqueuse ou méthanolique, la base qui cristallise alors facilement.

Seules sont liquides la plupart des amines tertiaires.

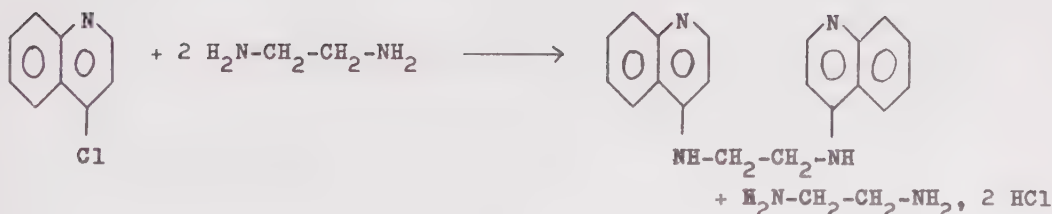
Méthode B. La méthode précédente ne fournit que des rendements médiocres lorsque l'amine est très encombrée, par exemple les amines du type $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$.

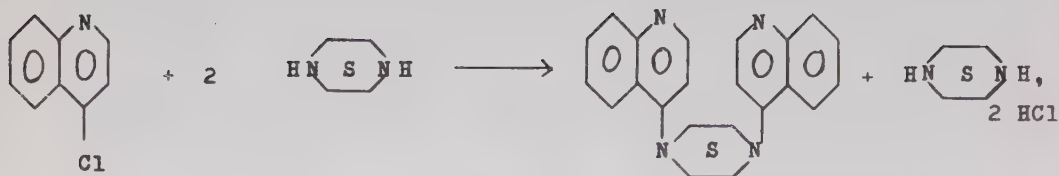
Dans ce cas le chauffage de la chloro-4 quinoléine (1 mole) avec l'amine (2,2 moles) en présence de phénol (1 mole) facilite la condensation et diminue la formation de résines. Nous avons vu dans le chapitre I que la phénoxy-4 quinoléine qui se forme d'abord, réagit plus facilement que le dérivé chloré sur l'amine.

Les amines secondaires et tertiaires dérivées de l'amino-4 quinoléine sont, contrairement aux arylamines, parfaitement stables à l'air. Elles se comportent comme des monobases aussi bien dans le titrage par anhydrotitrimétrie perchlorique que pour donner des sels. Les sels d'acides forts sont parfaitement définis et stables. A l'exception des sels des amino-4 quinoléines portant un radical alcoylé court inférieur ou égal à 4 atomes de carbone, les sels d'acides forts sont très peu solubles dans l'eau, mais tous sont très solubles dans l'alcool. Les dérivés obtenus sont réunis dans les tableau VII et VIII (pages 67 - 68 - 69 - 70 et 71 - 72).

2 - Réaction avec les diamines.

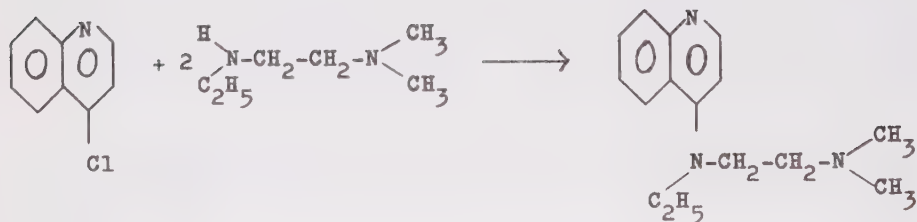
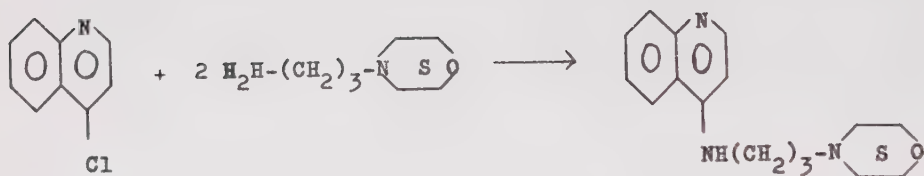
Les diamines primaires et les diamines secondaires réagissent avec la chloro-4 quinoléine par les deux atomes d'azote :





Nous n'avons pu obtenir la pipérazine monosubstituée même en ajoutant un net excès de pipérazine (3 moles pour 1 mole de dérivé chloré).

Les diamines primaire - tertiaires ou secondaire - tertiaires réagissent avec la chloro-4 quinoléine par la fonction amine primaire ou secondaire :



La fonction amine tertiaire des diamines ne se condense donc pas avec la chloro-4 quinoléine, comme nous l'avons observé avec les amines.

Les produits obtenus sont rassemblés dans le tableau IX page 74 (les solvants de cristallisation sont les mêmes que dans le tableau VIII).

3 - Réactions avec les amino-alcools.

Nous avons essayé d'étendre aux amino-alcools la réaction de condensation des amines avec la chloro-4 quinoléine. Nous avons utilisé des amino-alcools à fonction alcool primaire et secondaire présentant un groupement aminé primaire. Dans ces conditions nous avons obtenu les mêmes résultats qu'avec les amines.

Au contraire, la condensation d' amino-alcools à fonction amine secondaire n'a pas donné les résultats observés dans le cas des amines secondaires. Les réactions de la chloro-4 quinoléine avec la N - éthyl ou N - n - butyléthanolamine conduisent à des mélanges difficilement séparables. Dans le cas de la N - n - butyléthanolamine, la chromatographie sur couche mince d'alumine Merck G met en évidence cinq produits d'importance voisine.

Il y a là, probablement, des réactions parasites dues à l'hydroxyle.

4 - Réactions avec les amino-phénols.

Les réactions précédentes ont été appliquées à certains amino-phénols. Le caractère réducteur de ces composés nous a conduit à condenser la chloro-4 quinoléine avec leurs éthers-oxydes méthyliques. Les conditions opératoires et les résultats obtenus sont voisins de ceux de la condensation des amines.

La déméthylation est ensuite réalisée en milieu chlorhydrique concentré à 150°.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les alkylamino-4 quinoléines se sont montrées dans l'ensemble douées

de propriétés pharmacologiques. Les activités les plus souvent observées sont l'inhibition de l'agglutination des plaquettes, l'anesthésie locale, l'analgésie. Certains produits sont, d'autre part anti-inflammatoires, anorexigènes, antagonistes narcotiques, antimicrobiens ou antifongiques.

Malheureusement cette activité est liée à une toxicité élevée et ces molécules sont donc inutilisables.

La méthoxy 4' phényléthylamino 4 quinoléine est inhibitrice de la croissance de *Micrococcus ranae* et antifongique. Elle présente de plus des activités pharmacologiques variées, rattachées dans l'ensemble au système nerveux central ou périphérique : anesthésie locale à la concentration de 1 %, analgésie, activité anti-Parkinsonienne, antagonisme narcotique et inhibition de l'agglutination des plaquettes. Mais la DL 100 pour la souris mâle est de l'ordre de 10 mg/kg par voie sous-cutanée et la DL 50 d'environ 30 mg/kg ce qui correspond à peu près aux seuils d'activité. On n'a pas pu dissocier l'activité analgésique, qui semblait la plus intéressante, de la toxicité.

La bis-(quinolyli-4') -1,4 pipérazine exerce une action anti-inflammatoire sur l'œdème provoqué de la patte du rat et est également douée de propriétés anorexigènes. Compte tenu de la toxicité cette molécule ne peut être utilisée en thérapeutique.

Les dihydro-1,4 quinolonimines 4 sont moins toxiques que les alkylamino-4 quinoléines isomères. Ainsi per os, chez la souris, l'éthoxycarboxyméthyl-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4 ne tue aucun animal à la dose de 300 mg/kg; la (phényl-2' éthyl)-1 dihydro-1,4 quinolonimine 4 et la (diméthylamino-2' éthyl)-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4 ont une DL 50 de 300 mg/kg et engendrent alors des symptômes convulsifs. Parmi les molécules essayées, deux ont des propriétés antimicrobiennes ou antifongiques : (phényl-2' éthyl)-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4 et bis (dihydro-1',4' imino-4' quinolyli-1'')-1,5 pentane. La première présente en outre une activité anesthésique locale, mais se montre très irritante pour la cornée.

Enfin, la méthyl 1 dihydro 1,4 quinolonebenzoylamine 4 présente des propriétés antagonistes narcotiques : par voie orale le seuil d'activité est de l'ordre de 50 mg/kg.

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous évoquerons successivement les synthèses à partir de l' amino-4 quinoléine et les réactions d'Hofmann à partir de la chloro-4 quinoléine avec les amines, diamines, amino-alcools et amino-phénols.

A - Synthèses à partir de l' amino-4 quinoléine.

Réduction des dérivés acylés des amino-4 quinoléines.

N-éthyl N-acétylamino-4 quinoléine.

Nous utilisons la même technique que pour l'acétylamino-4 quinoléine (chapitre I, page 15). L'amide est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine (solvant : benzène). On obtient une huile (Rdt = 61 %) qui est transformée en picrate : F = 175°. (chloroforme-éther de pétrole).

Analyse :	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₈
M calc.	443
M tr.	442.

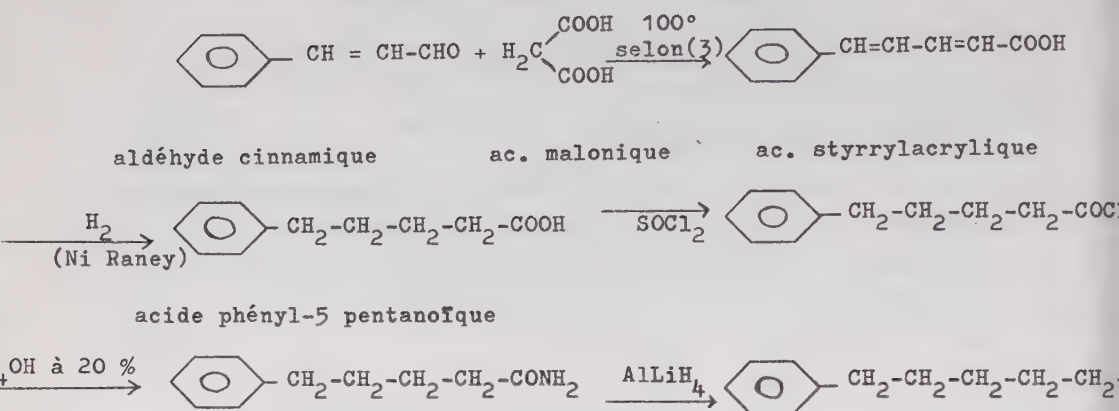
Diéthylamino 4 quinoléine (tableau VIII page 71).

A une suspension de 1,90 g (0,05 M) d'hydruure d'aluminium et de lithium dans 100 cm³ d'éther, on ajoute peu à peu 5,30 g (0,025 M) de N-éthyl N-acétylamino-4 quinoléine purifiée par chromatographie, en solution dans 50 cm³ d'éther éthylique. On chauffe à reflux pendant 9 h et détruit l'excès d'hydruure par 5 cm³ d'eau. On essore la masse solide et la lave par du chloroforme. Après évaporation des solvants, on traite le résidu pâteux par de l'éther qui dissout un produit huileux, 1,34 g (27 %) qui est transformé en picrate. Ce dernier fond à 180°, il est identique au picrate de diéthylamino 4 quinoléine (obtenu par la méthode A à partir de la chloro-4 quinoléine). On cristallise le résidu solide insoluble dans l'éther, dans le méthanol aqueux (2,16 g 50 %). Il fond à 189° (picrate, F = 249°) ce qui identifie à l'éthylamino-4 quinoléine. Il y a donc bien hydrogénolyse partielle.

B - Synthèses à partir de la chloro 4 quinoléine

1 - Réactions avec les amines.

Parmi les amines que nous avons condensées à la chloro-4 quinoléine, seule la phényl-5 pentylamine n'est pas commerciale. Nous l'avons préparée de la façon suivante :



Acide styrrylacrylique.

A un mélange de 132 g (1 M) d'aldéhyde cinnamique et 125 g (1,2 M) d'acide malonique en solution dans 120 cm³ de pyridine anhydre, on ajoute 15 cm³ de pipéridine anhydre. Au bout de quelques minutes une coloration orangée apparaît et la température s'élève vers 70°; un dégagement important de gaz carbonique se manifeste, puis la réaction se calme. On chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à arrêt total du dégagement gazeux (environ 10 h). On verse le mélange dans 300 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N. On essore, lave et purifie (passage à l'état de sel de sodium et traitement au charbon) le précipité obtenu. Rendement : 60 g d'acide styrrylacrylique (34,4 %). Le point de fusion, 165° (brut), est identique à celui trouvé par (3).

Acide phényl-5 pentanoïque.

En raison de la faible solubilité du styrrylacrylate de sodium, nous avons préféré hydrogéner le sel d'éthanolamine, et opérer en solution méthano-

lique. On soumet à l'hydrogénation à la pression atmosphérique, un mélange de 60 g (0,345 M) d'acide styrylacrylique et 21 g (0,345 M) d'éthanolamine en solution dans 600 cm³ de méthanol, en présence de 20 g de nickel Raney (24). Lorsque 16 l d'hydrogène sont fixés (théorie : 15,5 l) la réaction s'arrête. On distille le solvant et acidifie le résidu : l'acide phényl-5 pentanoïque cristallise. On le recristallise dans le méthanol; rendement : 52 g (86 %); le point de fusion, 53°, est identique à celui trouvé par (3).

Amide phényl-5 pentanoïque.

L'acide précédent est transformé en chlorure d'acide sous l'action du chlorure de thionyle; on le verse ensuite (dissous dans de l'éther éthylique anhydre) dans une solution aqueuse d'ammoniac à 20 % refroidie à -10°. L'amide précipite; on l'essore, le lave, le sèche et le cristallise dans le benzène. Rendement : 40 g (77 %); le point de fusion, 104°, est identique à celui trouvé par (3).

Phényl-5 pentylamine.

La technique que nous avons utilisée est tirée de l'article d' "Organic Syntheses" (coll. Vol. IV page 564) à propos de la laurylméthylamine.

On soumet l'amide précédent à l'action de l'hydrure d'aluminium et de lithium : 44 h d'épuisement par l'éther éthylique au Soxhlet. On concentre la solution étherée et distille la phényl-5 pentylamine : E₁₈ = 133-135°. On obtient ainsi 27 g d'amine. Rendement total : 17 %.

* * *

Nous donnerons maintenant deux exemples de condensation de la chloro-4 quinoléine avec les amines selon la méthode A (sans phénol) et un exemple de la méthode B (avec phénol).

Méthode A.

Ethylamino-4 quinoléine (tableau VII, R = C₂H₅).

On chauffe un mélange de 2,46 g (0,015 M) de chloro 4 quinoléine et de 1,57 g (0,033 M) d'éthylamine en tube scellé à 120° pendant 8 h. Après ouverture

du tube, on reprend par de l'eau; un solide précipite. On l'essore, le lave et sèche dans le vide sulfurique. Après cristallisation (éthanol-eau) on obtient 2,09 g d'un produit fondant à 189° (Rdt = 80 %).

Phényl-1 (quinolyl-4) amino-2 propane (tableau VII, $R = -CH(CH_3)-CH_2-C_6H_5$).

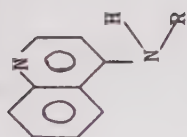
On chauffe un mélange 4,92 g (0,03 M) de chloro-4 quinoléine et de 8,90 g (0,066 M) de phényl-1 amino-2 propane (amphétamine racémique) progressivement au bain de soudure. Lorsque la température interne atteint environ 180°, une réaction exothermique se déclenche. On refroidit alors rapidement le ballon en le plongeant dans un bain d'huile froide. On parachève la réaction par un chauffage d'une heure à 200°. On reprend par 50 cm³ d'eau. L'amine secondaire cristallise; on l'essore et la sèche, $F \approx 136-137^\circ$ (acétone-eau); Rdt = 93 %.

Méthode B.

(Diméthyl-1',1' phényl-2' éthyl) amino-4 quinoléine (tableau VII, $R = -C(CH_3)_2-CH_2-C_6H_5$).

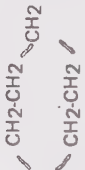
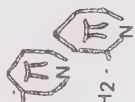
On chauffe en tube scellé à 200° pendant 10 h un mélange de 6,54 g (0,04 M) de chloro-4 quinoléine, 13,12 g (0,088 M) de phényl-1 diméthyl-2,2 amino-2 éthane et 3,76 g (0,04 M) de phénol. On reprend à chaud par 50 cm³ de solution 2N d'acide bromhydrique. Des cristaux se forment par refroidissement. On élimine le phénol par agitation avec 50 cm³ d'éther éthylique et laisse précipiter pendant la nuit à la glacière. Par essorage et lavage à l'éther, on obtient 8,70 g (61 %) de bromure de (diméthyl-1',1' phényl-2' éthyl) amino-4 quinoléinium; $F = 235-237^\circ$ (éthanol-éther). La base est ensuite libérée en milieu alcalin.

Les molécules préparées sont réunies dans le tableau VII (page 67). Les conditions opératoires, les rendements et les constantes physiques sont indiqués. Les masses moléculaires ont été déterminées par anhydropotométrie perchlorique. Les amines tertiaires, préparées de la même façon, sont réunies dans le tableau VIII (page 71).



R	NOM (Q=quinoléine)	Méthode	Rdt %	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M théorique	M trouvé
-C ₂ H ₅	Ethylamino - 4 Q	Base Picrate A (T. S.) 8 h 120°	80	189° (a) 249° (j)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂	172	174
					C ₁₁ H ₁₂ N ₂ , C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	401	404
-C ₃ H ₇ -n	n-Propylamino-4 Q	Base A (T. S.) 8 h 100° puis 5 h 120°	81	171-172° (a)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂	186	187
-CH ₂ -CH=CH ₂	Allylamino-4 Q	Hbr Picrate Base A (T. S.) 24 h 105°	90	142° (c) 268° (g) 155° (a)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ , Hbr	267	267
					C ₁₂ H ₁₄ N ₂ , C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	415	411
					C ₁₂ H ₁₂ N ₂	184	184
-C ₄ H ₉ -n	n-Butylamino-4 Q	Base A (T. S.) 10 h 150° A (T. S.) 24 h 120°	88	126-127° (a) 158° (b)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂	200	200
					C ₁₃ H ₁₆ N ₂	200	202

TABLEAU VII (suite)

R	NOM (Q = quinoléine)	Méthode	Rdt %	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M Théorique	M trouvé
- C ₄ H ₉ tert.	tert-Butylamino - 4 Q	B (T.S.) 168 h 175°	22	220° (c)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ , HBr	281	278
- C ₅ H ₁₁ - n	n - Pentylamino - 4 Q	A (T.S.) 24 h 115°	80	100° (d)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂	214	215
- C ₆ H ₁₃ - n	n - Hexylamino - 4 Q	A (T.S.) 10 h 150°	84	90° (a)	C ₁₅ H ₂₀ N ₂	228	228
- CH  - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Cyclohexylamino - 4 Q	A (T.S.) 10 h 150°	87	164° (a)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂	226	226
- CH ₂  - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	(picolyl - 3') amino - 4 quinoléine	A (T.S.) 24 h 105°	85	130° (k)	C ₁₅ H ₁₃ N ₃	235	236
- CH ₂ -CH ₂ -CH ₂  - 4' amino - 2 éthane	( - pyridyl) - 1 (quinolyl - 4') amino - 2 éthane	A (T.S.) 24 h 105°	76	138° (b)	C ₁₆ H ₁₅ N ₃	249	250
- C ₇ H ₁₅ - n	n - Heptylamino - 4 Q	A 24 h 175°	91	107° (a)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂	242	244
 - CH ₂ - (CH ₂) ₄ - CH ₃	(DL) (quinolyl - 4') amino - 2 heptane	A 7 h 155°	90 87	105 - 106° (e) 204 - 206° (c) 169 - 170° (f)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ C ₁₆ H ₂₂ N ₂ , HCl C ₁₆ H ₂₂ N ₂ , C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	242 278,5 471	242 280 467

R	NOM (Q = quinoléine)	Méthode	Rdt %	F° (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M théorique	M trouvé
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	(DL) Méthyl - 4 (qui- nolyl-4') amino-2 hexane	Base A 10 h 145° et 5 h 153°	95	111-112° (e)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂	242	243
$\text{C}_8\text{H}_{17} \cdot n$	n - Octylamino - 4 Q	HBr Base A (+) 2 h 180°	83 84	183° (a) 89° (a)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ , HBr C ₁₇ H ₂₄ N ₂	323 256	321 258
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	(DL) Méthyl - 6 (qui- nolyl - 4') amino - 2 heptane	Base A 5 h 170°	95	96° (e)	C ₁₇ H ₂₄ N ₂	256	255
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Benzylamino - 4 Q	HBr Base A (+) 1 h 150°	83 91	162 - 163° (c) 126° (++) (a) 119° (b)	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ , HBr C ₁₆ H ₁₄ N ₂	337 234	335 234
$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Phényléthylamino-4 Q	Base A (+) 1 h 160°	81	159° (a)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂	248	247
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	(DL) Phényl-1 (qui- nolyl - 4') amino - 1 éthane	Base A (+) 2 h 170°	85	142° (e)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂	248	248
		HCl	94	143-144° (c)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ , HCl, H ₂ O	302,5	303

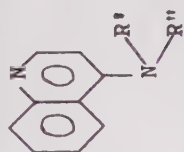
TABLEAU VII (suite)

R	NOM (Q = quinoléine)	Méthode	Rdt %	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M Théorique	M trouvé
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \end{array}$	(DL) Phényl-1 (quino- lyl-4') amino-2 propane	Base HCl picrate	93 81	136 - 137° (e) 201 - 203° (g) 199° (f)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ C ₁₈ H ₁₈ N ₂ , HCl C ₁₈ H ₁₈ N ₂ .C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	262 298,5 491	262 299 489
	(Phényl-4' butyl) amino - 4 Q	Base	73	83° (a)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂	276	276
	(Diméthyl-1', 1' phényl-2' éthyl)amino-4 Q	HCl Base HBr	72 54 58	125 - 126° (c) 145° (a) 235 - 237° (c)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ , HCl C ₁₉ H ₂₀ N ₂ C ₁₉ H ₂₀ N ₂ , HBr	312,5 276 357	314 276 356
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Phényl - 5' pentylamino - 4 Q	Base	83	110° (b)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂	290	293

(T. S.) : Tube scellé

(+) Une réaction exothermique a lieu lors du chauffage (voir exemple décrit dans le texte) ; refroidir alors le ballon par immersion dans un bain d'huile puis chauffer à la température indiquée.

(+) Selon la nature du solvant, on isole le composé F 126° ou F 119° ; nous avons constaté le passage d'une forme à l'autre.



R'	R''	NOM (Q =quinoléine)	Méthode	Rdt %	Eb/mm	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
								M théorique	M trouvé
CH ₃	CH ₃	Diméthyl-amino - 4 Q	A (T. S.) 96 h 120°	76	165 - 167°/15		C ₁₁ H ₁₂ N ₂	172	173,5
	C ₂ H ₅	Diéthyl-amino - 4 Q	A (T. S.) 168 h 120°	72	124 - 127°/2	180 - 181°(h)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	200	199
nC ₃ H ₇	nC ₃ H ₇	Di-n-propyl- amino-4 Q	A (T.S.) 168 h 120°	77		155 - 156°(f)	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	429	430
	CH ₃	(DL) phényl - 1 (quinolyl-4') méthylamino-2 propane	A 9 h 170°	89	187 - 189°/o,3		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	457	455
CH ₃	CH-CH ₂ -C ₆ H ₅					187° (e)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	505	504

TABLEAU VIII (suite)

R'	R''	NOM (Q = quinoléine)	Méthode	Rdt %	Eb/mm	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
								M- théorique	M trouvé
		Pyrrolidino-4 Q	A (T. S.) 72 h 90°	67			C ₁₃ H ₁₄ N ₂ HCl	234,5	237
		picrate					C ₁₃ H ₁₄ N ₂ , C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	427	426
		Pipéridino-4 Q	A (T. S.) 24 h 125°	83			C ₁₄ H ₁₆ N ₂	212	212
		Morpholino-4Q	A (T.S.) 24 h 125°	75			C ₁₃ H ₁₄ NO ₂	214	215

(+) (36) indique 86-88°5 ex ether éthylique. Solvants de cristallisation : a : méthanol-eau ; b : benzène-ether de pétrole ; c : éthanol-ether ; d : diméthylformamide-eau ; e : acétone-eau ; f : méthanol ; g : acétone-ether ; h : chloroforme-ether de pétrole ; i : nitrobenzène-ether ; j : diméthylformamide-ether ; k : acétate d'éthyle-ether de pétrole ; l : éther-éther de pétrole.

2 - Réactions avec les diamines,

Dichlorure de N - éthyl (diméthylamino éthyl) amino-4 quinoléinium (tableau IX, $R' = C_2H_5$, $R'' = CH_2CH_2N(CH_3)_2$).

On chauffe 5 jours à 120° en tube scellé un mélange de 2,45 g (0,015 M) de chloro-4 quinoléine et de 3,82 g (0,033 M) de diméthylamino éthylamino-2 éthane. On reprend par l'eau et alcalinise par une solution saturée de carbonate disodique. On extrait par le chloroforme et évapore à sec. Le produit visqueux obtenu est pesé et additionné d'une quantité suffisante d'acide chlorhydrique en solution alcoolique pour préparer le dichlorure. On cristallise dans le mélange éthanol - éther éthylique. $F = 225^\circ$; Rdt = 87 %.

Bis (quinolyl-4') -1,4 pipérazine (Tableau IX, A = pipérazine).

On chauffe un mélange de 8,20 g (0,05 M) de chloro-4 quinoléine et de 4,75 g (0,055 M) de pipérazine anhydre 5 h à 125° en tube scellé. On reprend le solide obtenu par l'eau, l'essore le lave à l'éther, puis à l'eau et dessèche dans le vide sulfurique. On cristallise dans le mélange dioxanne - eau. $F = 239^\circ$. Rdt = 55 %.

3 - Réactions avec les amino-alcools.

Quinolyl-4' amino-2 éthanol-1.

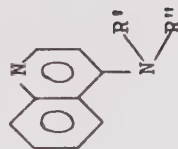
On chauffe un mélange de 3,27 g (0,02 M) de chloro-4 quinoléine et de 2,68 g (0,044 M) d'éthanolamine 24 h à 125° en tube scellé. Par trituration en présence d'eau de la masse visqueuse obtenue, un solide blanc précipite. On l'essore et le lave à l'eau. On cristallise dans le mélange méthanol - eau. $F = 155^\circ$. Rdt = 80 %.

Analyse :	$C_{11}H_{12}N_2O$
M calc.	188
M tr.	188.

Quinolyl-4' amino-2 butanol-1.

On chauffe un mélange de 1,63 g (0,01 M) de chloro-4 quinoléine et

TABLEAU IX



R'	R''	NOM (Q = quinoléine)	Méthode Rdt	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M ou X % théorique	M ou X % trouvé
C_2H_5	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	N - éthyl (diméthylamino- 2' éthyl) amino-4 Q	A (T.S.) 120 h à 120° 87 %	225° (c)	$C_{15}H_{21}N_3, 2 HCl$	22,5	22,3
C_4H_9-n	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	N-n-butyl (diméthyl aminoéthyl) amino- 4 Q	A (T.S.) 24 h à 150° 73 %	~ 235° (c)	$C_{17}H_{25}N_3, 2 HCl$	20,8	20,6
H	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(SO_2CH_3)_2$	morpholino-3' propyl - 1' amino-4 Q	A (T.S.) 24 h 120° 80 %	173° (l) 115° (a)	$C_{17}H_{25}N_3, C_6H_5N_3O_7$ $C_{16}H_{21}NO_3$	271	274

TABLEAU IX (suite)



A	NOM	Méthode	Rdt %	F (solvant)	Formule brute	Analyse	
						M Théorique	M trouvé
HN-CH ₂ -CH ₂ -NH-	bis (amino-4' quinolyl-4') - 1,2 éthane	A (T. S.) 20 h 125°	50	352° (m)	C ₂₀ H ₁₈ N ₄	314	320
	bis (quinolyl-4') - 1,4 piperazine	A (T. S.) 5 h 125°	55	239° (n)	C ₂₂ H ₂₀ N ₄	340	342,5

Solvants de cristallisation : a à L voir tableau VIII ; m : diméthylformamide ; n : dioxanne-eau

de 1,96 g (0,022 M) d' amino-2 butanol-1 16 h à 115°, en tube scellé. Par trituration en présence d'eau un solide blanc précipite. On l'essore et le lave à l'eau. On cristallise dans le mélange éthanol - eau. F = 182°. Rdt = 90 %.

Analyse :	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O
M calc.	216
M tr.	215.

Quinolyl-4' amino-1 propanol-2.

Les conditions opératoires sont identiques à celles des exemples précédents (24 h à 115°). F = 164° (méthanol - eau). Rdt = 76 %.

Analyse :	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O
M calc.	202
M tr.	201.

Ethoxy-1 (quinolyl-4') amino-2 éthane.

Les conditions opératoires sont identiques à celles des exemples précédents (24 h 120°). F = 101° (benzène - éther de pétrole). Rdt = 76 %.

Analyse :	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O
M calc.	216
M tr.	216,5.

Quinolyl-4' amino-6 méthyl-2 heptane ol-2.

On chauffe un mélange de 1,63 g (0,01 M) de chloro-4 quinoléine et de 3,20 g (0,022 M) d' amino-6 méthyl-2 heptane ol-2 30 h à 125° en tube scellé. On reprend la masse réactionnelle visqueuse par 10 cm³ d'eau et extrait par le chloroforme. On évapore le solvant et le résidu cristallise au bout de quelques jours de dessiccation sous vide phosphorique. F = 125° (chloroforme - éther de pétrole). Rdt = 88 %.

Analyse :	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O
M calc.	272
M tr.	273,5.

Phényl-1 (quinolyl-4') amino-2 éthane ol-1.

On chauffe un mélange de 1,63 g (0,01 M) de chloro-4 quinoléine et de 3 g (0,022 M) de phényl-2 hydroxy-2 amino-1 éthane préparé selon ROSENMUND

(53) pendant 24 h à 125° en tube scellé. On reprend la masse réactionnelle par de l'eau distillée : elle cristallise après trituration. On lave, essore et recrystallise dans le mélange méthanol - eau. F = 190°. Rdt = 87 %.

Analyse :	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O
M calc.	264
M tr.	266.

4 - Réactions avec les amino-phénols.

Diméthoxy-3',4' benzylamino-4 quinoléine.

On chauffe un mélange de 3,27 g (0,02 M) de chloro-4 quinoléine et de 7,35 g (0,044 M) de vératrylamine pendant 1 h à 160° après une élévation de température atteignant 200° (méthode A de condensation). On triture la masse réactionnelle en présence d'eau : un solide cristallise. Après essorage et lavage, on recrystallise du mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole. F = 177°. Rdt = 85 %.

Analyse :	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂
M calc.	294
M tr.	297.

Méthoxy-4' phényléthylamino-4 quinoléine.

Ce produit résulte de la condensation de la chloro-4 quinoléine avec la p-méthoxyphényléthylamine. Les conditions opératoires sont les mêmes que dans l'exemple précédent. F = 126° (benzène - éther de pétrole). Rdt = 90 %.

Analyse :	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O
M calc.	278
M tr.	279,5.

(DL) p-méthoxyphényl-1 (quinolyl-4') amino-2 propane.

Ce produit résulte de la condensation de la chloro-4 quinoléine avec la p-méthoxyphényl-1 propylamine-2. La masse réactionnelle est extraite par le chloroforme. Par évaporation le solvant abandonne un résidu solide qui est cristallisé dans le mélange benzène - éther de pétrole. F = 129°. Rdt = 65 %.

Analyse :	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O
M calc.	292
M tr.	294.

Diméthoxy-3',4' phényléthylamino-4 quinoléine.

Ce produit résulte de la condensation de la chloro-4 quinoléine avec l'homovératrylamine, dans des conditions opératoires identiques à celles des exemples précédents.

Analyse :	$C_{19}H_{20}N_2O_2$
M calc.	308
M tr.	306.

Dihydroxy-3',4' phényléthylamino-4 quinoléine.

On chauffe 10 h à 150° en tube scellé un mélange de 1 g du produit précédent et de 8 cm^3 d'acide chlorhydrique pur, en atmosphère d'hydrogène et en présence d'un peu d'hydroquinol. Le chlorure formé est insoluble dans la solution chlorhydrique et est facilement séparé. On le dissout à chaud dans 50 cm^3 d'eau, en présence d'hydrogène et d'hydroquinol; on ajoute un excès d'ammoniaque : la base précipite. On cristallise dans le diméthylformamide en présence d'hydroquinol. $F = 220^{\circ}$ dec. Rdt = 68 %.

Analyse :	$C_{17}H_{16}N_2O_2$
M calc.	280
M tr.	283.

* * *

CONCLUSION

Dans ce travail nous avons étudié la réactivité de l' amino-4 quinoléine avec les aldéhydes nucléaires, son alkylation en milieu neutre et alcalin et celle de ses dérivés amidés et sulfamidés.

Nous avons montré que les benzylidèneamino-4 quinoléines se forment uniquement lorsqu'on chauffe l' amino-4 quinoléine et un aldéhyde nucléaire en présence d'une base suffisamment forte (pKa dans l'eau supérieur à 11). En milieu neutre ou en présence de catalyseur acide la formation d'imine n'a pas lieu.

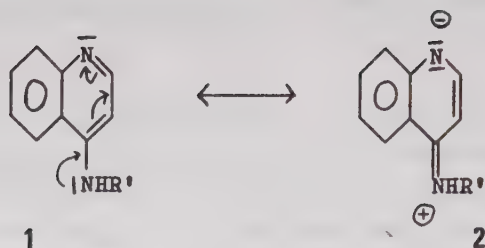
L'alkylation de l' amino-4 quinoléine et des alkylamino-4 quinoléines par les dérivés halogénés aliphatiques porteurs ou non de fonctions diverses (alcool, amine, ester, amide...) conduit en milieu neutre uniquement à un dérivé alkylé sur l'atome d'azote nucléaire c'est à dire à une alkyl-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4.

Au contraire, en présence d'un amidure alcalin et dans l'ammoniac, on obtient exclusivement une mono ou une dialkylamino-4 quinoléine. Ici donc l'alkylation a lieu sur l'atome d'azote extranucléaire.

L'alkylation des dérivés acylés ou sulfamidés de l' amino-4 quinoléine engendre en milieu neutre des alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacylimines-4 ou tosylimine-4. En présence d'amidure alcalin, les acyl- ou tosylamino-4 quinoléines fournissent soit uniquement l'amide disubstitué (cas où le groupement acylé est COCH_3), soit un mélange d'amide disubstitué et de dérivé N₁ - alkylé.

Pour interpréter l'ensemble de ces résultats expérimentaux, nous avons été amené à abandonner l'explication proposée par TCHITCHIBABINE, basée sur l'existence d'une tautomérie amino-4 quinoléine $\rightleftharpoons$ dihydro-1,4 quinolonimine-4.

Nous proposons d'expliquer la réactivité des amino-4 quinoléines à la fois par la notion de mésomérie et d'encombrement stérique. Notre conception est d'abord fondée sur l'existence d'une mésomérie $1 \leftrightarrow 2$:



La délocalisation des électrons π de la formule limite **1** conduit à la répartition électronique **2** qui présente une bipolarisation avec l'atome d'azote nucléaire négatif et l'atome d'azote extranucléaire positif. La forte densité électronique au niveau de l'atome d'azote nucléaire permet d'expliquer la N₁ - alkylation en milieu neutre.

En milieu alcalin, l'arrachement du proton lié à l'atome d'azote extranucléaire entraîne la formation de nitransions mésomères **3** $\leftrightarrow$ **4** :



Il y a alors une compétition entre les deux atomes d'azote et c'est l'encombrement par l'atome d'hydrogène en 8 pour l'atome d'azote nucléaire ou par le reste R' pour l'atome d'azote extranucléaire qui détermine le site de l'alkylation.

En dehors de la partie purement expérimentale, l'acquisition essentielle de ce travail est de proposer une conception nouvelle de la réactivité de l' amino-4 quinoléine.

Il ouvre ainsi la voie à de nouvelles recherches dans la série des amino-azanaphtalènes et des aminodiazanaphtalènes entreprises à l'heure actuelle dans le laboratoire du Professeur J. RENAULT.

* * *

PRODUITS NOUVEAUX PREPARES AU COURS DE CE TRAVAIL

Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Iodure de méthyl-1 méthylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Diméthylamino-4 quinoléine.
Ethylamino-4 quinoléine.
Bromure d'éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Quinolyl-4' amino-2 éthanol-1.
Chlorure d'hydroxy-2' éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
n - Propylamino-4 quinoléine.
Bromure de n-propyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Allylamino-4 quinoléine.
N-méthyl N-acétylamino-4 quinoléine.
Quinolyl-4' amino-1 propanol-2.
Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4
Bromure d'éthyl-1 éthylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
n-Butylamino-4 quinoléine.
Bromure de n-butyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
sec-Butylamino-4 quinoléine.
Bromure de tert-butylamino-4 quinoléinium.
Diéthylamino-4 quinoléine.
Chlorure de pyrrolidino-4 quinoléinium.
Dichlorure de (diméthylamino-2') éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Quinolyl-4 amino-2 butanol-1.
Ethoxy-1 quinolyl-4' amino-2 éthane.
Morpholino-4 quinoléine.
N-éthyl N-acétylamino-4 quinoléine.
Bromure d'éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloneacétyliminium-4.
Chlorure d'éthoxycarboxyméthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
n-Pentylamino-4 quinoléine.
Cyclohexylamino-4 quinoléine.
n-Hexylamino-4 quinoléine.
Picrate de di-n-propylamino-4 quinoléinium.
Bromure de n-propyl-1 propylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
Picolyl-3' amino-4 quinoléine.

Dichlorure de N-éthyl (diméthylaminoéthyl) amino-4 quinoléinium.
 Picrate de diéthylaminocarboxyméthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
 n-Heptylamino-4 quinoléine.
 (DL) (Quinolyl-4') amino-2 heptane.
 (DL) Méthyl-4 (quinolyl-4') amino-2 hexane.
 Benzylamino-4 quinoléine.
 Benzylidèneamino-4 quinoléine.
 (DL) (2-Pyridyl)-1 (quinolyl-4') amino-2 éthane.
 Hydroxy-2' benzylidèneamino-4 quinoléine.
 Hydroxy-4' benzylidèneamino-4 quinoléine.
 Hydroxy-2' benzylamino-4 quinoléine.
 Hydroxy-4' benzylamino-4 quinoléine.
 Benzoylamino-4 quinoléine.
 Morpholino-3' propyl-1' amino-4 quinoléine.
 Tosylamino-4 quinoléine.
 n-Octylamino-4 quinoléine.
 (DL) Méthyl-6 (quinolyl-4') amino-2 heptane.
 Phényléthylamino-4 quinoléine.
 (DL) Phényl-1 (quinolyl-4') amino-2 éthane ol-1.
 Quinolyl-4' amino-6 méthyl-2 heptane ol-2.
 Bromure de phényl-2' éthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4.
 Dichlorure de N-n-butyl(diméthylaminoéthyl) amino-4 quinoléinium.
 Méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoylimine-4.
 Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoyliminium-4.
 Picrate de N-méthyl N-benzoylamino-4 quinoléinium.
 Méthylènedioxy-3',4' benzylidèneamino-4 quinoléine.
 Méthylènedioxy-3',4' benzylamino-4 quinoléine.
 Dihydroxy-3',4' phényléthylamino-4 quinoléine.
 Méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonetosylimine-4.
 N-méthyl N-tosylamino-4 quinoléine.
 (DL) Phényl-1 (quinolyl-4') amino-2 propane.
 Bromure d'éthyl-1 dihydro-1,4 quinolonebenzoyliminium-4.
 Méthoxy-4' phényléthylamino-4 quinoléine.
 Diméthoxy-3',4' benzylamino-4 quinoléine.
 Phényl-4' butylamino-4 quinoléine.
 (Diméthyl-1',1' phényl-2' éthyl) amino-4 quinoléine.
 Iodure de (DL) phényl-1 (méthyl-1' dihydro-1',4' quinolyl-4') iminium-2 propane.

(DL) Phényl-1 (quinolyl-4') méthylamino-2 propane.

(DL) p-Méthoxyphényl-1 (quinolyl-4') amino-2 propane.

Diméthoxy-3'4' phényléthylamino-4 quinoléine.

Phényl-5' pentylamino-4 quinoléine.

Bis (amino-4' quinolyl-4')-1,2 éthane.

Bis (quinolyl-4')-1,4 pipérazine.

Dibromure de bis (dihydro-1'4' iminium-4' quinolyl-1')-1,5 pentane.

Dibenzoylamino-4 quinoléine.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. ALBERT et E.P. SERJEANT, Ionization constants of acids and bases, J. Wiley and sons édit., N.Y., 1962.
- (2) A. ALLAIS, G. ROUSSEAU, P. GIRAULT, J. MATHIEU, M. PETERFALVI, D. BRANCENI, G. AZADIAN-BOULANGER, L. CHIFFLOT, et R. JEQUIER, Chim. ther., 1966, **1**, 65.
- (3) A.G. ANDERSON Jr et S.Y. WANG, J.Org.chem., 1954, **19**, 277.
- (4) S.J. ANGYAL et C.L. ANGYAL, J.chem.Soc., 1962, 1461.
- (5) P. ARNALL et G.R. DACE, Manufacturing chemistry and aerosol news, 1970, 21.
- (6) F. ARNDT, Angew.Chem., 1949, **61**, 397.
- (7) F. ARNDT in "Organic Analysis", J. MITCHELL Jr, J.M. KOLTHOFF, E.S. PROSKAUER et A. WEISSBERGER, édit., Vol.1, 197 à 241, Intersc., N.Y., 1953.
- (8) O.G. BACKEBERG et J.L.C. MARAIS, J.chem.Soc., 1942, 381.
- (9) E.V. BROWN et A.C. PLASZ, J.Hétérocycl.chem., 1970, **7**, 335.
- (10) D.P. CRAIG et L.N. SHORT, J.chem.Soc., 1945, 419.
- (11) J.L. CRAIG Jr et D.E. PEARSON, J.Hétérocycl.chem., 1968, **5**, 631.
- (12) F.H.S. CURD, C.G. RAISON et F.L. ROSE, J.chem.Soc., 1947, 899.
- (13) N.L. DRAKE, H.J. CREECH, J.A. GARMAN, S.T. HAYWOOD, R.M. PECK, J.O. VAN HOOK et E. WALTON, J.amer.chem.Soc., 1946, **68**, 1208.
- (14) G.F. DUFFIN et J.D. KENDALL, J.chem.Soc., 1948, 893.
- (15) H. FELKIN, Bull.Soc.chim., 1956, 1911.
- (16) N.G. GAYLORD, Reduction with complex metals hydrides, Intersc.Publ., 1956, 582.
- (17) R. GOMPPER, Advances in Heterocyclic chemistry, 1963.
- (18) R.W. GOULEY, J.amer.chem.Soc., 1947, **69**, 303.
- (19) M. GRESHOFF, Rec.Trav.chim.Pays-Bas, 1900, **19**, 360.
- (20) R.O. GRIFFITH, A.M. KEOWN et W.S. SHUTT, Tables des constantes, Hermann édit., Paris, 1938, **22**, 53.
- (21) W.F. HALL et M.R. SPRINKLE, J.amer.chem.Soc., 1932, **54**, 3469.
- (22) L.P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill Book Co., N.Y., 1940.
- (23) G.R. HANDRICK et E.R. ATKINSON, J.Med.chem., 1966, **9**, n° 4, 558.
- (24) S. HAYASHI, H. YAMANAKA et K. SHIMIZU, Chem.Pharm.Bull.Tokyo, 1959, **7**, 147.
- (25) S. HOOGEWERFF et W.A. VAN DORP, Rec.Trav.chim.Pays-Bas, 1891, **10**, 144.
- (26) J.L. IRVIN et E.M. IRVIN, J.amer.chem.Soc., 1947, **69**, 1091.

- (27) W.S. JOHNSON, E.L. WOROCH et B.G. BUELL, *J.amer.chem.Soc.*, 1949, **71**, 1903.
- (28) A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI, *Principes de la chimie des composés hétérocycliques*, Gauthier-Villars, Paris, 1968.
- (29) I.A. KAYE et I.C. KOGON, *Rec.Trav.chim.Pays-Bas*, 1952, **71**, 309.
- (30) R.L. KENYON, J.A. WIESNER et C.E. KWARTLER, *Ind.engng.Chem.*, 1949, **41**, 654.
- (31) H. LUMBROSO, J. BERLOT, D.M. BERTIN et J. RENAULT, *C.R.Acad.Sci.*, 1970, **270**, 1204.
- (32) H. NORMANT et T. CUVIGNY, *Bull.Soc.chim.*, 1965, 1866.
- (33) E. OCHIAI et T. OKAMOTO, *Yakugaku Zasshi*, 1950, **70**, 384.
- (34) E. OCHIAI, *J.org.chem.*, 1953, **18**, 548.
- (35) T. OKAMOTO, *J.Pharm.Soc.Japan*, 1951, **71**, 297; *Chem.Abstr.*, **46**, 4542 i.
- (36) T. OKAMOTO, *Chem.Pharm.Bull.Tokyo*, 1960, **8**, 892.
- (37) W. PFITZINGER, *J.Prak.chem.*, 1897, **56**, 283.
- (38) J.A. POPLÉ, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN, *High resolution nuclear magnetic resonance*, Mc Graw-Hill, 1959, 268.
- (39) C.C. PRICE et R.M. ROBERTS, *J.amer.chem.Soc.*, 1946, **68**, 1204.
- (40) C.C. PRICE, N.J. LEONARD, E.W. PEEL et R.H. REITSEMA, *J.amer.chem. Soc.*, 1946, **68**, 1807.
- (41) V.G. RAMSEY, W.E. BALDWIN et R.S. TIPSON, *J.amer.chem.Soc.*, 1947, **69**, 67.
- (42) J. RENAULT et J.C. CARTRON, *C.R.Acad.Sci.*, 1966, **262**, 1161.
- (43) J. RENAULT et J.C. CARTRON, *Chim.thér.*, 1966, **1**, 339.
- (44) J. RENAULT, J.C. CARTRON et J. BERLOT, *Bull.Soc.chim.*, 1968, 2123.
- (45) J. RENAULT et J.C. CARTRON, *Chim.thér.*, 1969, **4**, 279.
- (46) J. RENAULT, J. BERLOT et J.C. CARTRON, *Bull.Soc.chim.*, 1969, 2797.
- (47) J. RENAULT et J. BERLOT, *C.R.Acad.Sci.*, 1970, **270**, 358.
- (48) J. RENAULT et J.C. CARTRON, *C.R. Acad.Sci.*, 1970, **270**, 1183 et *Bull. Soc.chim.*, 1971, 888.
- (49) J. RENAULT et J. BERLOT : communication privée.
- (50) R.R. RENSHAW et H.L. FRIEDMANN, *J.amer.chem.Soc.*, 1939, **61**, 3320.
- (51) O.A. REUTOV, *Fundamentals of theoretical organic chemistry*, North-Holland Publishing Comp., Amsterdam, 1967, 414.
- (52) B. RIEGEL, G.R. LAPPIN, B.H. ADELSON, R.I. JACKSON, C.J. ALBISETTI Jr, R.M. DODSON et R.H. BAKER, *J.amer.chem.Soc.*, 1946, **68**, 1264.

- (53) K.W. ROSENMUND, Ber. deuts.chem.Ges., 1913,**46**,1034.
- (54) F.H. SHAW et G. BENTLEY, Med.J.of Australia, 1949,872 et Austral.J. exp.Biol., 1955,**33**,143.
- (55) Yu. SHEINKER, E.M. PERESLENI, N.P. ZOSIMOVA et Y.I. POMERANTSEV, Russ.J.phys.chem., 1959,**33**,303.
- (56) E.A. STECK et G.W. EWING, J.amer.chem.Soc., 1948,**70**,3397.
- (57) A.R. SURREY, G.Y. LESHER, J.R. MAYER et W.G. WEBB, J.amer.chem. Soc., 1959,**81**,2887.
- (58) A.E. TCHITCHIBABINE et O. SEIDE, Chem.Zbl., 1915,1065.
- (59) A.E. TCHITCHIBABINE et R.A. KONOWALOWA, J.Soc.Physico-chim. Russ., 1921,**15**,193.
- (60) A.E. TCHITCHIBABINE, Ber.deuts.chem.Ges., 1921,**54**,822.
- (61) A.E. TCHITCHIBABINE, R.A. KONOWALOWA et A.A. KONOWALOWA, Ber.deuts.chem.Ges., 1921,**54**,814 et 1926,**59**,2055.
- (62) A.E. TCHITCHIBABINE et E.D. OSSETROWA, Ber.deuts.chem.Ges., 1925, **58**,1708.
- (63) A.E. TCHITCHIBABINE et KNUNJANZ, Ber.deuts.chem.Ges., 1931,**64**,2839.
- (64) J.N. TIEN et I.N. HUNSBERGER, J.amer.chem.Soc., 1955,**77**,6604.
- (65) G.VAVON et P. ANZIANI, Bull.Soc.chim., 1937,2035.
- (66) F. WENZEL, Monats., 1894,**15**,453.

* * *

TABLE DES MATIERES

*
* *
*

<i>INTRODUCTION</i>	1
<i>CHAPITRE PREMIER</i> - Obtention des matières premières.....	4
- Partie expérimentale.....	12
<i>CHAPITRE II</i> - Réaction de l' amino-4 quinoléine avec les aldéhydes nucléaires.....	17
- Interprétation.....	20
- Partie expérimentale.....	25
<i>CHAPITRE III</i> - Réaction d'alkylation de l' amino-4 quinoléine.....	28
- Alkylation en milieu neutre	28
- Alkylation en milieu alcalin.....	31
- Interprétation.....	32
- Partie expérimentale.....	35
<i>CHAPITRE IV</i> - Réaction d'alkylation des amides et sulfamide dérivés de l' amino-4 quinoléine.....	40
- Alkylation par l'iodure de méthyle.....	40
- Alkylation par le diazométhane.....	44
- Partie expérimentale.....	49
<i>CHAPITRE V</i> - Description de quelques amino-4 quinoléines secondaires et tertiaires.....	55
- Principes des synthèses.....	55
- Etude pharmacologique.....	61
- Partie expérimentale.....	63
<i>CONCLUSION</i>	79
<i>LISTE DES PRODUITS NOUVEAUX PREPARES</i>	82
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	85

Vu et permis d'imprimer

PARIS, le 11 MAI 1971

Pour le Président de l'Université

Le Vice-Président,

Directeur de l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de PARIS V.

G. DILLEMANN

